

HLA Antigene und Neurodermitis diffusa

Elmar Ziegler

1976



Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

HLA Antigene und Neurodermitis diffusa

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ziegler Elmar

aus

Schwabmünchen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Albert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2 . 12. 1976



An erster Stelle danke ich Herrn Privatdozent Dr. Ekkehard D. Albert für die Zuteilung des Themas, die geduldige Betreuung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit. Ich danke auch den Laborantinnen des Gewebetypisierungs-Labors für die stetige Bereitschaft zur Durchführung der einschlägigen Laboruntersuchungen; besonders Herrn Dr. Scholz, Frau Dr. Kuntz und Frau Dr. Wüstner für die jeweilige fachwissenschaftliche Beratung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0057

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Material und Methodik	
Patientengut	3
Diagnostische Kriterien	3
HLA-Typisierung	5
Antiseren	6
Statistische Methoden	7
Theoretische Grundlagen	
Neurodermitis diffusa	9
HLA-System	
Genetik	16
HLA und Erkrankungen	19
Resultate	
Klinische Aspekte	23
Phänotypfrequenzen	24
Haplotypfrequenzen	27
Familienuntersuchungen	35
Aufstellung der Familien mit Doppelfällen	41
Diskussion	48
Zusammenfassung	55
Literatursammlung	58

Einleitung

Das System der menschlichen Leukozytenantigene, HLA (Human Leukozyte Antigen), verdankt seine intensive Bearbeitung in den letzten Jahren der Tatsache, daß die Leukozytenantigene als Transplantationsantigene fungieren und damit für die Gewebeverträglichkeit bei Organverpflanzungen eine bedeutende Rolle spielen. Die Geschichte des HLA-Systems beginnt 1958 mit der Entdeckung des Antigens MAC durch DAUSSET. PAYNE et al. entdeckten 1964 das erste multiallelische System, den heutigen ersten "Locus" (HLA-A). Die Beweise für die Unterteilung des HLA-Systems in zwei Loci mit jeweils multiplen Allelen brachte der vierte Histokompatibilitäts-workshop 1970 in Los Angeles (Joint Report 1970). AMIEL begann 1967 mit seinem Bericht über das vermehrte Auftreten des damals "4C" genannten Antigens (heute in HLA-BW 18 und HLA-BW 35 unterteilt) beim Morbus Hodgkin die Ära der Untersuchungen über Assoziationen des HLA-Systems zu verschiedenen Krankheiten. Es ist jedoch bis heute noch nicht endgültig entschieden, ob es überhaupt ein HLA-Antigen gibt, das mit dem Morbus Hodgkin eindeutig korreliert. Für andere Krankheiten liegen heute jedoch starke und in allen folgenden Studien reproduzierbare Assoziationen vor. Die herausragendsten Beispiele sind Zöliakie, Psoriasis und Spondylitis ankylopoetica. Bei fast allen HLA-assoziierten Krankheiten zeigte sich

- a) ein gehäuftes familiäres Auftreten als Zeichen für eine hereditäre Disposition
- b) die Bedeutung von immunologischen Mechanismen in der Pathogenese.

Die NEURODERMITIS DIFFUSA (im folgenden kurz als N. bezeichnet), die in der vorliegenden Arbeit auf ihre

Beziehungen zum HLA-System untersucht werden soll, erfüllt beide Kriterien. Unsere Studie sucht festzustellen, ob auch für diese Erkrankung eine Assoziation mit einem bestimmten Allel von HLA gefunden werden kann oder ob sich ein Hinweis auf eine gemeinsame Segregation zwischen den HLA-Antigenen und der N. in Familien mit mehreren Kranken erkennen läßt. Bekanntlich wird bei der N. ähnlich wie bei Psoriasis, wo sich bereits eine Beziehung zum HLA-System ergeben hat, die Krankheitsdisposition vererbt. Vielleicht kann in dieser Arbeit ein weiterer kleiner Schritt getan werden zur Aufhellung der komplexen Aetiologie von Hautkrankheiten?

Material und Methodik

1) Patientengut

Zur Untersuchung gelangten 103 nicht verwandte Patienten aus der ambulanten und stationären Abteilung der Universitätshautklinik München, die den Großraum München als Einzugsgebiet hat. Die Symptome, die Krankheitsform, der Schweregrad, das Alter bei Beginn der Erkrankung und die atopische Anamnese wurden mit Fragebögen erfaßt (siehe Tabelle I). Auf diesen wurden auch die Familienangehörigen, insbesondere jene mit atopischer Diathese, miteinbezogen.

2) Diagnostische Kriterien

Die Diagnose gründet sich auf eine positive atopische Familienanamnese, Sebostase, den weißen Dermographismus, starken Juckreiz und auf Lichenifikation und Ekzem an den Prädilektionsstellen in der Altersabhängigkeit; weiterhin auf hohe Ig E Serumwerte, Expositionsteste mit verschiedenen Allergenen, Assoziation mit Respirationsatopien und den jahreszeitlichen Schwankungen. Es müssen jedoch nicht alle Kriterien für die Diagnosestellung vorhanden sein.

TABELLE I

Neurodermitis-Fragebogen

Bluabnahme für HLA Untersuchung in der Kinderpoliklinik
Labor Dr. Albert Pettenkoferstr. 8a

Adressette

Familienname:

Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Diagnose: Neurodermitis diffusa

Sonderformen: () 1. Frühkindliche Form (Milchschorf)

() 2. Ekzema flexurarum

() 3. Pruriginöse Form

() 4. Erythrodermie

() 5. Superinfektion (E. herpet., E. vaccin.)

Typus neurodermiticus (Zutreffendes bitte ankreuzen):

() 1. Dermographismus: rot weiß

() 2. Hertoghe'sches Zeichen

() 3. Ichthyosis-Hand

() 4. Pelzmützenartiger tiefer Haaransatz

() 5. Alopezia temporalis triangularis

() 6. Sebostase

() 7. andere atopische Erkrankungen der Eigenanamnese

a Heuschnupfen -fieber

b Asthma bronchiale

c Asthmoide Bronchitis

d Milchschorf

() 8. Familienanamnese + -

Schweregrad der Erkrankung: stark mittel schwach

Alter bei Beginn der Erkrankung:

Bitte vom behandelnden Dermatologen ausfüllen lassen

3) HLA Typisierung

Zellseparation

Mit einer heparinisierten Spritze werden 4 ml Venenblut abgenommen. Je 2 ml Blut werden mit je 4 ml 0,9 % iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:2 verdünnt. Dieses verdünnte Blut wird auf je 3 ml Ficoll-Isopaque-Lösung D = 1,077 überschichtet. Dies wird jetzt 10 Minuten lang bei 2500 U/min zentrifugiert. Der an der Grenzschicht entstandene Lymphozytenring wird abpipetiert und zweimal bei 1500 U/min 10 Minuten lang mit je 10 ml Hanks'scher Lösung gewaschen. Nach Verwerfung des Überstandes bis auf 1 ml wird nun die Zellkonzentration auf 2000 / Mikroliter eingestellt.

Zytotoxischer Test

Die Typisierung erfolgt nach dem Lymphozytotoxizitäts-Test in Mikrotestplatten mit 60 kegelförmigen Vertiefungen in geringer Abwandlung der Mikromethode von TERASAKI und McCLELLAND (1964). Dazu wird pro Vertiefung 1 Mikroliter Antiserum eingespritzt und zum Schutz gegen Verdunstung ca 5 Mikroliter Paraffinöl aufgetropft. Vorbereitete Platten können bei -80° Celsius in der Tiefkühltruhe aufbewahrt werden. Zur Testung wird nun 1 Mikroliter der Lymphozyten-Suspension zugegeben und 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Anschließend überläßt man das Ganze nach Zusatz von 5 Mikrolitern Kaninchenserum als Komplement einer 1 stündigen Inkubation bei Zimmertemperatur. Dieses Gemisch wird sodann mit 5 Mikrolitern einer 5 %igen wässrigen Eosinlösung gefärbt, und die erfolgte Reaktion mit 5 Mikrolitern Formalin fixiert. Die Antigen-Antikörper-Reaktion führte zu einer Zytolyse,

erkennbar an der Vergrößerung und Färbbarkeit der Zellen. Die Ablesung erfolgt im umgekehrten Phasenkontrast-Mikroskop, in dem der Prozentsatz der lysierten (= gefärbten) Zellen geschätzt wird: und zwar 20 - 30 % + , 30 - 50 % ++ , 50 - 80 % +++ , 80 - 100 % ++++ .

4) Antiseren

Die Testseren werden durch groß angelegte Screening-Programme von Schwangeren-Seren ausgewählt. Kindliche Leukozyten werden im Verlauf der Schwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt, gegen die dann Antikörper gebildet werden. Eine strenge Auswahl der Antiseren ist erforderlich, da die meisten Antikörper multispezifisch sind. Die Gewinnung von Antiseren ist jedoch bei Schwangeren dadurch eingeschränkt, daß nur gegen die väterlichen Antigene des Foeten Antikörper gebildet werden können. Eine größere Zahl von Antikörpern läßt sich durch aktive Immunisierung erreichen, indem man Probanden wiederholt fremde Lymphozyten überträgt (solche Seren wurden von uns jedoch nicht verwendet). Zur Testung jedes einzelnen HLA-Antigens werden im allgemeinen mindestens 3 Antiseren verwendet.

5) Statistische Methoden

Hier gilt es, eine signifikante Abweichung von HLA-Frequenzen bei N. von denen einer nicht erkrankten Kontrollpopulation nachzuweisen. Dazu dient der χ^2 -Test. Figur I zeigt eine Vierfeldertafel:

Figur I

Anzahl der Personen	Patienten	Kontrolle	Summe
Mit dem Antigen	A	C	A + C
Ohne das Antigen	B	D	B + D
	A + B	C + D	N=A+B+C+D

$$\chi^2 = \frac{(AD-BC - \frac{N}{2})^2 \times N}{(A+C)(B+D)(A+B)(C+D)}$$

Damit läßt sich in einer χ^2 -Tabelle bei F. Vogel (allgemeine Humangenetik) der Wert p = Grad der Irrtumswahrscheinlichkeit entnehmen. Ein χ^2 von 3,84 entspricht p=0,05, 6,6 entspricht p=0,01. p=0,05 gilt als Signifikanzgrenze. Nun ist aber bei einer großen Zahl von Vergleichen (=Antigenen) die natürliche Variabilität sehr hoch, und damit die Wahrscheinlichkeit, daß eine Frequenzverschiebung zufällig eintritt, groß. Bei beispielsweise 20 verschiedenen Variablen des HLA-Systems würde man für mindestens 1 Variable eine rein zufällige Abweichung erwarten. Dabei würde diese eine Frequenzabweichung bei 20 Variablen einen Signifikanz-Wert von $1/20 = 0,05$ bedeuten. Um einen solchen Irrtum auszu-

schließen, ist man übereingekommen, den Wert p mit der Anzahl der getesteten Antigene (hier 26) zu multiplizieren.

Relative risk

Den Assoziationsgrad zwischen einem Merkmal (z.B., einem Antigen) und einer Krankheit bestimmt man gewöhnlich durch das "relative risk" von WOOLF (1955). Das "relative risk" zeigt an, wievielmals häufiger eine Krankheit bei Personen ist, die das Antigen tragen, als bei solchen ohne das Antigen. Das "relative risk" ist das Kreuzungsprodukt-Verhältnis $x = \frac{AD}{BC}$ (Bedeutung der Parameter siehe Figur I). Es kann außerdem noch über die Antigenfrequenzen bei den Patienten hp und der Kontrollgruppe hc errechnet werden $x = \frac{hp(1-hc)}{hc(1-hp)}$. Wenn die Frequenzen des Patientenguts und der Kontrollgruppe gleich sind, dann ist $x = 1$. Wenn die Frequenz des Patientenguts größer ist, ist x grösser als 1, wenn sie kleiner ist, ist x kleiner als 1. Durch Multiplikation von x mit $\frac{B(C+D)}{(A+B)C}$ erhält man den Faktor, um wievielmals häufiger die Antigenfrequenz in der Patientengruppe ist als in der Kontrollgruppe.

Theoretische Grundlagen

A Neurodermitis diffusa

Definition: Atopie ist eine hereditäre Disposition, bei der vermehrt Reagine (nicht-Komplement-bindende Antikörper der IgE Klasse) gegen alltägliche antigene Reize (Hausstaub, Bettfedern, Pollen usw.) gebildet werden. Dabei findet sich eine erhöhte Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten, besonders Asthma bronchiale, Heuschnupfen und Neurodermitis diffusa.

Synonyma: Neurodermitis diffusa und endogenes Ekzem (Deutschland), Atopic dermatitis (GB u. USA), Prurigo Besnier (Frankreich und Skandinavien).

Klinik: Die N. findet sich in Europa und USA in 1 bis 3 % der Bevölkerung, in Skandinavien in bis zu 20 %. Sie ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die in jedem Alter beginnen kann, vornehmlich jedoch im Säuglings- und Kleinkindesalter: 55% im ersten Lebensjahr, 80% bis zum fünften Lebensjahr (RAJKA). Sie betrifft besonders das männliche Geschlecht: männlich : weiblich = 65 : 35 (SCHNYDER). Die Primäreffloreszenzen sind hautfarbene, teils rötliche Papeln mit der Tendenz zur Lichenifikation. Späterhin werden die Papeln zerkratzt, nassen und sind schließlich durch Eintrocknung mit Krusten bedeckt. Durch Ansiedlung von Eitererregern kommt es besonders im Kleinkindesalter zur Sekundärinfektion. In der Jugend- und Erwachsenenzeit finden sich meist entzündlich infiltrierte, ekzematisierte und lichenifizierte Herde. Erosionen und Exkorationen mit hämorrhagischer Verkrustung als Sekundärveränderungen sind durch Kratzen infolge eines ausgeprägten Pruritus bedingt. Im zeitlichen Verlauf der N. unterscheidet man drei alters-

abhängige Phasen, von denen die eine oder andere übersprungen werden kann: a) Ekzema infantum im Säuglingsalter. Die Veränderungen sind meist in den seitlichen Gesichtsregionen und an der Stirn lokalisiert. Milchschorf stellt etwa zwei Drittel aller Kinderektzeme dar. b) Ekzema flexurarum. Sehr charakteristisch befallen sind ab dem 18. Monat die Ellenbeugen und die Kniekehlen, auch der Hals, die Hand- und Fußgelenke, und der obere Brustbereich. Die pathophysiologische Grundlage für diese Verteilung ist unbekannt. Die Neigung zur Blasenbildung und Exsudation geht zurück. c) Erwachsenen-Phase. Das Bild ähnelt dem der späten zweiten Phase. Bei dieser dritten disseminiert-ekzematös-lichenoiden Manifestationsphase ist die Haut mehr diffus entzündlich gerötet und unterschiedlich stark infiltriert. Die monomorphe Prurigophase ist selten. Häufig zeigen sich in diesem Stadium Pigmentverschiebungen teils als Hyper- teils als Depigmentierungen. Das führende Symptom der N. ist der Juckreiz. Allgemein findet sich ein typisches graues fahles Hautkolorit, das die Menschen vorgealtert erscheinen läßt. Ekzemfalten unter den Augen sind nicht selten. Im Gegensatz zum pelzmützenartigen Haaransatz kommt es mitunter auch zu einer diffusen Alopezie. Häufiger als in der Normalbevölkerung zeigt sich auch das HERTOGHE'sche Zeichen = ein Ausfall der seitlichen Augenbrauenhälfte wie auch die Ichthyosis-Hand = eine vermehrte Hautfältelung der Hohlhand. Auf normaler Haut besteht eine eingeschränkte Schweißdrüsenfunktion, wohingegen diese auf Ekzemflächen gesteigert ist. Neben der Sebostase mit trockener, leicht irritierbarer Haut ist der weiße Dermographismus ein wichtiges Diagnostikum. Die Patienten zeigen im ganzen einen leptosomen bis athletischen Habitus. Eine typische jahreszeitliche Verschlimmerung dieser Hautveränderungen kommt bei ca 40 %

der Patienten im Frühjahr und im Herbst vor, eine Besserung im Sommer; bei ca 20 % der Fälle erfolgt jedoch eine Verschlechterung auch im Sommer. Anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche, Nahrungsmittel und Medikamente treten bei Neurodermitikern häufiger auf als bei Normalpersonen, da eine Antigenexposition bei ihnen zu einer verstärkten Stimulierung des Reagin bildenden Immunsystems führt. Trotzdem geht der positive Ausfall von Intrakutantesten auf bestimmte Nahrungsmittel wie Milch nicht immer mit einer Unverträglichkeit dieser Stoffe einher, sodaß die Verifizierung einer Allergie durch falsch positive Testreaktionen erschwert wird. Die Patienten sind häufig überdurchschnittlich intelligent. Oft beobachtet man aber bei ihnen psychopathologische Veränderungen als Folge der Hautkrankheit und des quälenden Juckreizes.

Histologisch finden sich keine kennzeichnenden Veränderungen, sie entsprechen etwa denen bei Kontaktekzem.

Assoziation mit anderen Krankheiten: Nach KORTING kommt gleichzeitig mit den Hautveränderungen in 17 % der Fälle Asthma bronchiale vor, Heuschnupfen in 11 %. Es stellt dies eine Koppelungshäufigkeit dar, die weit über den Morbiditätsindizes der Normalbevölkerung von je 1 % liegt. Eine Pollenüberempfindlichkeit liegt nach WODNIANSKY in 30 % vor. Asthma und Ekzem kommen teils konkomitierend teils alternierend vor. Eine sekundäre Ichthyosis zeigt sich nach MARCHIONINI und RAJKA bei etwa 2,5 % der Patienten, während über die Erkrankungs-Häufigkeit der Ichthyosis vulgaris keine epidemiologischen Zahlen vorliegen. Eine akute prognostisch ernste Komplikation stellt die generalisierte Infektion mit dem Vaccine- oder Herpes-Virus dar, zu dem eine Affinität besteht, da die zelluläre Immunabwehr herabgesetzt ist. Klinisch kommt es zum Ekzema vaccinatum bzw herpeticatum. Deshalb sollten Kinder

mit N. nur bei großer Pockengefahr geimpft werden. Als Augenveränderung kommt die Konjunktivitis häufig, der Keratokonus selten vor, ferner die Uveitis, Ablatio retinae, Glaukom und Irisveränderungen. Der atopische Katarakt kommt in bis zu 10 % und fast immer beidseitig vor, der Beginn liegt meist zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr.

Diagnose: Die Diagnose gründet sich auf eine positive atopische Familienanamnese, Sebstase, den weißen Dermographismus, starken Juckreiz, Ekzem und Lichenifikation an den Prädilektionsstellen in der beschriebenen Altersabhängigkeit; weiterhin auf hohe IgE-Serumwerte, Expositionsteste mit verschiedenen Allergenen, Assoziation mit Respirationsatopien und die jahreszeitlichen Schwankungen. Es müssen jedoch nicht alle Kriterien für die Diagnosestellung vorhanden sein.

Aetiologie: Die grundlegenden Fehler bleiben weitgehend unbekannt. Es wird eine "bestimmte erbliche Konstitution mit allergischem Terrain" durch ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktionen (Reagine) vermutet (WODNIANSKY). Die gängige Ansicht über die Rolle der Allergie bei N. ist die, daß Antigen-Antikörper-Reaktionen kein Ekzem einleiten können, aber verantwortlich sein können für akute Reizzustände an wahrscheinlich schon vorher veränderter Haut. Heredität findet sich in über 70 % . Juckreiz und dadurch ausgelöstes Kratzen sind verantwortlich für viele objektive Veränderungen. Diese können modifiziert werden durch psychische und klimatische Faktoren und anomale Gefäßreaktionen.

Pathophysiologie: Eine eingeschränkte Schweißdrüsenläßt sich durch eine zentrale Dysregulation des Flüssigkeits-Haushaltes erklären. Nach JOHNSON ist der Histamingehalt der Ellbogenhaut signifikant erhöht, aber die kleinen Blutgefäße neigen zu Vasokonstriktion. Dieses

beweisen die blasse Haut, die niedrige Fingertemperatur, ausgeprägte Vasokonstriktion bei Kälte, weißer Dermographismus, die paradoxe Weißreaktion d.h. Kapillarkontraktion auf Acetylcholin und hyperämisierenden Nicotinsäureester. Die Gefäßverengung wird von einigen Autoren zum Teil auch auf das umliegende Ödem zurückgeführt. Eine gesteigerte Pilomotoren-Reaktion weist auf eine ähnliche Tonuserhöhung der glatten Muskelfasern auch in der Lunge hin (Bronchialasthma). Histamin, Serotonin und Bradykinin führen auf ekzematisierter Haut nicht zu der üblichen Vasodilatation. Schließlich findet sich noch eine Hyp- bzw Anazidität des Magens. Die Sebostase korreliert mit der Funktionsschwäche des Talgdrüsenapparates.

Immunologie: Reagine sind Antikörper vom Typ des IgE, die sich fest an Gewebe binden und diese zur Anaphylaxie prädisponieren. Erhöhte IgE-Serumwerte finden sich bei 70 % der Neurodermitiker, während die Korrelation bei Respirationsatopien noch enger ist. Es besteht nach WÜTHRICH eine Korrelation zwischen der Schwere der N. und dem IgE-Titer, welcher signifikant über 4000 U / ml, im Durchschnitt auf 9456 U / ml (Norm: 150 - 300) erhöht ist. Andere Autoren (MOSHELLA et al., 1975) können dieses Ergebnis nicht bestätigen. Die allergen-spezifischen Antikörper gegen Inhalations- und Nahrungsmittel-Antigene werden mit dem Radio-allergo-sorbens-Test (RAST) erfaßt. Der Nachweis von IgE-Antikörpern unterstützt die Hypothese einer allergischen Pathogenese. Die Spontane, Phyto-Hämagglutinin (PHA)-induzierte Immunocyten-Proliferation in vitro ist gegenüber einer nicht atopischen Kontrollpopulation erhöht, sie steigt mit der Schwere der Hauterscheinungen (SCHÖPF). LUCKASEN et al. (1974) zeigten eine Verminderung der T-Tell- Population bei N. als Bekräftigung für einen zellvermittelten Immundefekt; dies erklärt vielleicht die Schwierigkeiten des Patienten in

der Abwehr von viralen und mykotischen Infektionen. Die Beziehungen zwischen den Stoffwechselbesonderheiten und der T-Zellen-Abnormität kann den lang gesuchten Schlüssel zum Verständnis der Natur dieser Krankheit enthalten. SCHÖPF (1974) nimmt "aufgrund der überschießenden IgE-Produktion bei N. eine Störung der Suppressorfunktion von T-Lymphozyten für die IgE-Produktion" an. Die Studien von BOURNET (1974) haben die Vermutung nahegelegt, daß eine Stoffwechselkette, die vielleicht von einer besonderen Zelle hervorgerufen wird, das Verhältnis zwischen der T und B Zellenfunktion regulieren kann. Im Gegensatz zum Kontaktekzem, wo in der Ekzemhaut eine Häufung von T-Zellen zu finden ist, kann vielleicht eine Überstimulierung des B-Zellsystems bei N. an der Ausbildung des Ekzems mitwirken. Die klinische Beobachtung, daß allergische Kontaktekzeme bei Neurodermitikern seltener als bei der Normalbevölkerung auftreten, deutet gleichfalls auf ein nicht voll suffizientes T-Zellsystem hin. Eosinophile Leukozyten sind bei einem hohen IgE-Spiegel im Serum vermehrt (geringe Korrelation, ÖHMEN). Der Komplementfaktor Beta1 C-A und das Alpha 1-Antitrypsin sind signifikant vermindert, ebenso das Haptoglobin; vermehrt ist das Caeruloplasmin.

Genetik: Hier stehen sich zwei Ansichten gegenüber: Einmal setzt man den Erbgang als dominant an mit unterschiedlicher Penetranz. Gegen diese Auffassung kann man anführen, daß die Manifestations-Wahrscheinlichkeit des hypothetischen dominanten Gens meist unter 50 % liegt. VOGEL vertritt hingegen die "multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwert-Effekt". Das heißt, der Patient erkrankt dann, wenn die Disposition, die von vielen additiv wirkenden Genen bestimmt wird, einen gewissen breiteren Schwellenbereich überschreitet, innerhalb dessen es von Außenfaktoren (Umwelt) abhängt. Der

Konkordanzquotient bei dem Krankengut von KOCHS, SCHNYDER u. NIERMANN betrug 77,8 % für eineiige Zwillinge und 27,8 % für zweieiige Zwillinge.

SCHNYDER meint, die Organauswahl d.h. ob die Atopie sich an der Haut oder im Bereich des Respirationstrakts manifestiert, wird vom Genotyp gesteuert. Als Ergebnis weiterer Vererbungsuntersuchungen berichtet B. WITTWER hinsichtlich der Dermatoglyphik über deutliche Abweichungen der Fingerbeeren - Musterung in Verteilung und Frequenz von den Normalbefunden.

B HLA System

Genetik

Die HLA-Antigene stellen die Strukturmerkmale der Zelloberfläche von praktisch allen bisher untersuchten kernhaltigen Zellen dar. Der Name "Leukozyten-Antigen" leitet sich wohl aus der Tatsache ab, daß sich die Leukozyten am besten typisieren lassen. Gegen die eigenen Histokompatibilitäts-Antigene ist der Organismus tolerant, während er andere als fremd empfindet; gegen sie werden Antikörper gebildet. Das zugrundeliegende genetische System besteht aus zwei eng gekoppelten Loci in einer Region des Chromosoms C 6. Der erste Locus (IA, jetzt als Genort A bezeichnet) umfaßt mindestens 11, der zweite Locus (IB, Genort B) mindestens 16 Allele. Die beiden Loci eines Chromosoms werden gekoppelt als sogenannter Haplotyp vererbt. Jedes Individuum besitzt einen väterlichen und einen mütterlichen Haplotyp, insgesamt also vier Antigene. Die beiden Loci eines Haplotypen können durch Crossing over getrennt werden, sodaß sich alle Allele zu einem Haplotyp paaren können: $11 \times 16 = 176$ verschiedene Haplotypen sind möglich. An Hand der Rekombinations-Häufigkeit läßt sich in etwa der Gen-Abstand bestimmen. In der europäischen Bevölkerung sind bestimmte Haplotypen wie 1-8, 2-12, 3-7, 3-W35, 1-17 besonders häufig. Nach einer genügenden Anzahl von Generationen kann man annehmen, daß durch Rekombinationen alle theoretisch möglichen Antigen-Kombinationen des 1. und 2. Locus aufgetreten sind. Die erwartete Haplotypfrequenz läßt sich so aus dem Produkt der einzelnen Genfrequenzen berechnen. Jede Abweichung von diesem Kopplungsgleichgewicht, die bei einigen häufigen Haplotypen gefunden wird und vermut-

lich durch Selektion, Migration und genetischen Zufall (genetic drift) entstanden ist, wird als Kopplungs-ungleichgewicht (linkage disequilibrium) bezeichnet. Der Grad dieser Abweichung errechnet sich aus der Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Haplotypfrequenz (= Delta-Wert). Die relative Abweichung bei kleinen Haplotypfrequenzen gibt der Delta Ratio-Wert ($\frac{\text{Haplotypfr.}}{g_1 \times g_2}$) besser wieder.

Die Antigene des Genorts A sind: 1, 2, 3, 9, 10, 11, 28, W 29, W30, W31; W32

Für Genort B: 5, 7, 8, 12, 13, 14, W15, W16, 17, W18, W21, W22, 27, W35, W37, W40.

In dem letzten Jahren konnte man noch einen dritten Genort neben den zwei klassischen HLA-Loci nachweisen. Die Allele wurden zunächst mit AJ, 170, UPS; 305...., später mit T 1 bis 5, heute mit C W 1 bis 5 bezeichnet. Nach den Befunden einer Crossing over Familie von LÖW (1974) liegt C zwischen dem Genort A und B in sehr enger Nachbarschaft zum Genort B.

In einer vereinfachenden Nomenklatur werden die drei HLA-Loci als serologisch definierte (SD) Antigene bezeichnet; andere Antigene werden in der gemischten Lymphozytenkultur (MLC) mit Hilfe von Lymphozyten definiert (LD). Bei MLC handelt es sich um ein in vitro Modell zur Histokompatibilitätserkennung, wobei Spender- und Empfängerlymphozyten gemeinsam kultiviert werden. Die immunkompetenten Lymphozyten erkennen die mitinkubierten Zellen als fremd. Die daraus resultierende Blastentransformation (=Stimulation) wird am Einbau von radioaktivem Thymidin gemessen. Je mehr die Lymphozyten stimuliert werden, umso größer ist die Histoinkompatibilität. Dieses System ist genetisch getrennt, aber eng gekoppelt mit dem HLA-System. Bei dem großen Polymorphismus im MLC-System konnten bisher nur einzelne MLC-Allele defi-

niert werden. Die ganze Chromosomenregion, die sowohl das HLA-System als auch die MLC Eigenschaften determiniert, wird als Haupt-Histokompatibilitäts-Complex (MHC) bezeichnet.

Kürzlich konnte in einer größeren Familienstudie eine Kopplung des Polymorphismus des Glycin-reich-Beta-Globulins (heute Bf-System genannt) an HLA gezeigt werden, Allen 1974. Das Bf-System wurde zwischen dem zweiten HLA Locus und dem MLC Locus in einem Abstand von 1,6 Rekombinationseinheiten vom ersten HLA Locus lokalisiert. Durch die Funktion des Bf Proteins als Proaktivator des C-3-Proteins der Komplementkaskade kann das Komplementsystem zumindest teilweise in den MHC miteinbezogen werden. Die geschätzte Rekombinationsfraktion von etwa 1,6 % zwischen HLA und Bf würde genügend Platz lassen für eine große Zahl von noch unentdeckten Jr-Genen (siehe HLA und Erkrankungen). Im Abstand von 15 Rekombinationseinheiten vom MHC befindet sich der dritte Locus der Phosphoglucumutase (PGM_3). Jüngst konnte die Red-cell-Glyoxalase (GLO) zwischen HLA-B und PGM_3 lokalisiert werden. Diese ganze Chromosomenregion des MHC kann wie folgt dargestellt werden.

A		C		E	D		Chromosom 6	
1.HLA	2.MLC	3.HLA	2.HLA	Bf	1.MLC	GLO	PGM_3	

Klinische Bedeutung

Die Bedeutung der Gewebsantigene für die Transplantation bei Geschwistern ist unbestritten. Die Überlebensrate des Transplantats bei HLA-identischen Geschwistern liegt bei über 90 %. Nach DAUSSET und VAN ROOD bedeutet die HLA-Kompatibilität auch bei Nichtverwandten eine

gewisse Erfolgsaussicht. Man versucht heute, eine möglichst große Übereinstimmung im HLA und MLC System bei Spender und Empfänger zu erreichen. Es müssen jedoch neben dem HLA und MLC System noch andere wichtige Parameter der Transplantationsimmunität in enger Nachbarschaft von HLA angenommen werden.

Eine weitere praktische Anwendung der HLA-Erbeigenschaften liegt bei Vaterschafts-Gutachten. Die Einzelausschlußmöglichkeit für Nichtväter von 76 % beim HLA-System übertrifft alle bisher herangezogenen Systeme. Die Gesamt-Ausschlußmöglichkeit durch die HLA-Typisierung steigt dadurch von 94 % auf 98,5 %.

HLA und Erkrankungen

Die Untersuchungen über das ABO-System und Krankheitsassoziationen waren zwar statistisch signifikant, brachten aber keinen tieferen Einblick in die genetische Grundlage oder Pathogenese der betreffenden Krankheiten. Dennoch sind die Beziehungen zwischen HLA und Erkrankungen ein Ort intensiver Forschung und Diskussion. Bei den Krankheiten, bei denen bisher eine Assoziation nachgewiesen wurde, wurden immunologische Mechanismen in der Pathogenese vermutet oder bewiesen. Fast ausnahmslos bezieht sich die Assoziation auf den zweiten HLA Locus. Um die beobachteten Assoziationen zu erklären, nimmt man an: Wenn zwei gekoppelte Gene eine Assoziation der Gameten zeigen (z.B. zwischen einer Krankheit und HLA-B8), so sind diese Gene sehr wahrscheinlich gekoppelt. Die HLA-Assoziationen mit Erkrankungen können also dadurch erklärt werden, daß man ein Empfänglichkeits-Gen für eine Krankheit annimmt. Dieses Gen ist eng gekoppelt mit dem HLA Locus und zeigt deswegen ein starkes Kopplungs-Ungleichgewicht mit einem bestimmten Allel des HLA-Systems.

Dieses Konzept wurde weiter erhärtet durch Ergebnisse aus Tierexperimenten: Die Krankheits-Empfänglichkeit ist gekoppelt mit dem Main-Histokompatibility-Complex (MHC) bei manchen Tieren. Beispiel hierfür ist die Empfänglichkeit für das Gross-Leukämie-Virus und das LCM-Meningitis-Virus bei der Maus. Das beste Beispiel aber für die Analogie zwischen der Situation beim Menschen und der bei Mäusen stellt die Autoimmun-Thyreoiditis dar: Sie ist beim Menschen mit HLA und bei der Maus mit H 2, dem MHC der Maus, assoziiert. Diese Ergebnisse sind besonders wichtig im Hinblick darauf, daß zahlreiche Immunantwort-Gene in der gleichen MHC-gekoppelten Region lokalisiert sind wie die Gene für die Krankheitsempfänglichkeit. Die immunologische Situation bei den HLA-assozierten Krankheiten deutet darauf hin, daß die Krankheitsempfänglichkeit durch ein defektes Immunantwort-Gen (Immun response = Ir) determiniert werden könnte. LEVINE et al. (1972) hat als erster ein defektes Immunantwort-Gen (Ir) des Menschen beim Ragweed-Heuschnupfen beschrieben, eine Krankheit, die ebenso wie die Neurodermitis diffusa zum atopischen Formenkreis gehört. Wie oben erwähnt sind fast alle eindeutigen Krankheits-Assoziationen auf dem zweiten HLA Locus festgelegt, was zu der Annahme führt, daß die Gene für die Krankheitsempfänglichkeit in der Nähe des HLA-B Genortes lokalisiert sind. Zur weiteren Klärung der Krankheit-Assoziations-Studien wurde nun auch die MLC Typisierung angewandt. MLC liegt nahe beim zweiten HLA Locus, was genau die Region darstellt, wo die Gene für die Krankheitsempfänglichkeit und die Immunantwort vermutet werden. DUPONT fand 1973 eine signifikante Vermehrung des MLC-Allels LD-7a (=Pi) bei Patienten mit Multipler Sklerose, die bekanntlich schon mit HLA-A3 und mit HLA-B7 assoziiert ist. Später registrierte JERSILD bei Multipler Sklerose

eine signifikant höhere Assoziation mit LD-7a (=Pi) als mit HLA-B7. Daraus kann man schließen, daß das Multiple Sklerose-Gen näher am MLC Locus als am zweiten HLA Locus gelegen ist.

Klinische Aspekte

Was die Diagnostik dieser Krankheiten anbelangt, ist lediglich für die Spondylitis ankylopoetica - wo HLA-B27 in 95 % der Fälle zu finden ist - klinisch ein sehr guter Hinweis zu erwarten; dies läßt dann zusammen mit den rheumatischen Symptomen die Diagnose als gesichert gelten. Bei den sonstigen HLA-assoziierten Krankheiten läßt sich keine diagnostische Bedeutung ableiten. Bei der Zöliakie, wo HLA-B8 und der Haplotyp 1-8 signifikant vermehrt sind, kann man bei der Haplotyp-Analyse innerhalb einer Familie Familienmitglieder herausfinden, die eine abortive Form haben und später die volle Krankheit entwickeln könnten; dieses ist wegen des vermehrten Vorkommens von malignen Lymphomen bei Zöliakie von Bedeutung. Bei der Psoriasis, bei welcher ebenso wie bei der N. die Disposition zu dieser Krankheit vererbt wird, findet sich eine Vermehrung der Antigene HLA-B13 und HLA-B17, aber auch eine Verminderung von HLA-B12.

Gegenwärtig liegt die Hauptbedeutung der Untersuchungen über HLA-assoziierte Erkrankungen im Gebiet der theoretischen Immungenetik, d.h. darauf, inwieweit Krankheitsdispositionen auf die bisher bekannten Strukturen des MHC festgelegt werden können. Veränderungen der jetzigen Situation wird vermutlich erst die Entdeckung neuer genetischer Marker bringen, die die Chromosomenregion des MHC weiter unterteilen könnten. Wenn man die Liste der gesicherten HLA-Assoziationen betrachtet, zeigt sich ganz klar, daß schon lange bekannte gruppenverwandte

Erkrankungen wie Morbus Bechterew, Iridozyklitis und Morbus Reiter oder die Gruppe Zoeliakie, Erwachsenen-Sprue und Dermatitis herpetiformis jeweils mit dem gleichen HLA-Antigen assoziiert ist.

Liste der gesicherten HLA-Assoziationen

Zoeliakie	HLA-B8
Erwachsenen Sprue	HLA-B8
Dermatitis herpetiformis	HLA-B8
Ankylosierende Spondylitis	HLA-BW27
Reiter Syndrom	HLA-BW27
Iridozyklitis	HLA-BW27
Juvenile rheumatoide Arthritis	HLA-BW27
Arthritis psoriatica	HLA-BW27, HLA-B13, HLA-B17, HLA-BW16
Psoriasis vulgaris	HLA-B13, HLA-B17
Multiple Sklerose	HLA-A3, HLA-B7, LD 102 (=MLC-Pi)
Juveniler Diabetes	HLA-B8
Chron. aggressive Hepatitis	HLA-B8
Myasthenia gravis	HLA-B8
Morbus Addison	HLA-B8
Autoimmunthyreoiditis (Graves Disease)	HLA-B8

Resultate

Klinische Aspekte: Es wurden 294 Personen aus 103 Familien typisiert, die nach den oben angeführten Kriterien ausgewählt wurden. Darunter befanden sich 137 Patienten mit N., von denen 42 männlichen und 95 weiblichen Geschlechts waren. Die Überrepräsentierung des weiblichen Geschlechts entgegen der oben angegebenen Geschlechtsverteilung resultiert daher, daß die Patientenauswahl überwiegend in der Frauenambulanz erfolgte, da hier auch die Klein- und Schulkinder zur Behandlung gelangen. Es fanden sich auch 33 Patienten mit Asthma bronchiale und 21 mit Heuschnupfen. Diese Zahlen liegen über den von KORTING angegebenen Werten von 16% bzw. 11%. Hier wurden auch solche Familienmitglieder miteinbezogen, die bei Vorliegen einer atopischen Diathese noch keine Hauterscheinungen entwickelt haben. Bei 31 Personen fand sich Milchschorf in der Eigenanamnese. Bei 44 Personen konnte ein Typus (Status) neurodermiticus festgestellt werden. Der Status neurodermiticus ist erblich. Nach BRAUN-FALCO handelt es sich dabei "um asthenische Menschen mit Sebstase d.h. sehr trockener Haut oder leicht ichthyosiform schuppender Haut mit Neigung zu Allergisierung (Asthma bronchiale, Heufieber, Rhinitis allergica mit verminderter Schweißbildung, gesteigerter Pilomotoren-Reaktion, anämischem (sog. weißem) Dermographismus: Vielfach findet man "Milchschorf" in der Familien- und Eigenanamnese." Wir namen noch das HERTOGHE'sche Zeichen, die Ichthyosis-Hand (kurz: I-Hand), den Pelzmützen-artigen tiefen Haaransatz und die Alopezia temporalis triangularis hinzu, wobei jedoch die letzten vier einzeln vor nicht gewertet wurden. Als Kontrollpopulation dienten 1142 Personen aus dem Münchner Raum. Wie oben ausgeführt,

wurden die HLA-Antigene nach einer leicht abgewandelten Methode des Lymphozytotoxizitätstests nach TERASAKI und McCLELLAND (1964) bestimmt.

Phänotypfrequenzen

Tabelle II zeigt die Phänotyp- und Genotypfrequenzen und die dazugehörigen Standardfehler von 103 nicht verwandten Patienten und der Kontrollgruppe sowie die Werte für das "relative risk" (siehe Material). Bei der Beurteilung der HLA-Antigenfrequenzen (= Phänotypfrequenzen) ergibt sich keine signifikante Assoziation eines HLA-Antigens mit der N.. Es zeigt sich eine Vermehrung bei HLA-A9 von 19,2 % auf 31,0 % ($\chi^2 = 7,58$: $p = 0,006$; nach Korrektur $p = 0,15$) und bei HLA-BW 40 von 12,6 % auf 18,4 % ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,14$, n.s.) gegenüber der Kontrollpopulation. Auch fand sich eine Verringerung der Antigene HLA-A3 von 33,0 % auf 24,2 % ($\chi^2 = 3,22$; $p = 0,075$, n.s.), HLA-B7 von 29,8 % auf 20,4 % ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,045$, n.s.) und HLA-B17 von 7,5 % auf 2,9 % ($\chi^2 = 3,78$; $p = 0,05$ n.s.). Doch ist keine dieser Frequenzverschiebungen nach Korrektur von p durch die Anzahl der getesteten Antigene statistisch signifikant. Diese Ergebnisse müssen daher wohl als eine zufällige Vermehrung und Verringerung angesehen werden.

Das "relative risk" ergab für HLA-A3 einen Wert von 0,65, für HLA-A9 einen von 1,89, für HLA-AW 29 0,38, für HLA-B7 0,60, für HLA-B17 0,38 und für HLA-BW40 1,56. Auch diese Werte können nicht als statistisch signifikant angesehen werden.

Bei den 31 N.-Patienten mit Milchschorf in der Anamnese (Tabelle III) fand sich eine auffällige Vermehrung von HLA-A9 (13 von 31 Patienten = 41,9 %). Wenn man diese

TABELLE II

PHÄNOTYP-, GENFREQUENZEN, STANDARDFEHLER UND RELATIVE RISK
von 103 N.-Patienten und einer Kontrollpopulation N = 1142

Antigen	Genort A	Neurodermitis-Patienten N=103					Kontrollpopulation		
		PHÄNO- TYP f	GENO- TYP a	GENO- TYP b	STANDARD- FEHLER	RELAT. RISK	PHÄNO- TYP	GENO- TYP	STAND. FEHLER
HIA A 1		27,2%	0,141	0,116	0,026	1,05	26,1%	0,140	0,0076
HIA A 2		45,5%	0,281	0,262	0,033	0,85	48,6%	0,283	0,0103
HIA A 3		24,2%	0,138	0,130	0,024	0,65	33,0%	0,181	0,0085
HIA A 9		31,0%	0,169	0,170	0,027	1,89	19,2%	0,101	0,0065
HIA A10		10,7%	0,060	0,051	0,016	0,91	11,6%	0,060	0,0050
HIA A11		8,7%	0,050	0,045	0,014	0,96	9,0%	0,046	0,0044
HIA A28		6,8%	0,032	0,035	0,013	1,09	6,3%	0,032	0,0037
AW - 29		1,9%	0,011	0,010	0,007	0,38	4,8%	0,024	0,0032
AW-30/31		4,9%	0,029	0,029	0,011	1,56	3,2%	0,016	0,0027
AW - 32		2,9%	0,019	0,015	0,008	0,97	3,0%	0,015	0,0026
Genort B									
HIA B 5		10,7%	0,056	0,054	0,016	0,77	13,5%	0,070	0,0055
HIA B 7		20,4%	0,115	0,108	0,022	0,60	29,8%	0,162	0,0081
HIA B 8		18,4%	0,092	0,096	0,021	1,03	17,9%	0,093	0,0063
HIA B12		23,3%	0,127	0,124	0,024	1,01	23,2%	0,123	0,0071
HIA B13		7,7%	0,034	0,039	0,014	1,14	6,8%	0,035	0,0039
HIA B14		4,9%	0,024	0,023	0,011	1,51	3,3%	0,017	0,0027
BW - 15		15,5%	0,074	0,080	0,019	1,44	11,3%	0,058	0,0050
BW - 16		6,8%	0,036	0,035	0,013	1,67	4,2%	0,021	0,0030
HIA B17		2,9%	0,015	0,015	0,008	0,38	7,5%	0,038	0,0041
BW - 18		8,7%	0,044	0,038	0,014	1,09	8,0%	0,041	0,0042
BW - 21		1,9%	0,005	0,010	0,007	0,43	4,3%	0,021	0,0031
BW - 22		4,9%	0,024	0,026	0,011	1,46	3,4%	0,017	0,0027
HIA B27		5,9%	0,029	0,030	0,012	0,85	6,9%	0,035	0,0039
BW - 35		21,3%	0,124	0,112	0,023	1,33	16,9%	0,088	0,0061
BW - 40		18,4%	0,103	0,086	0,021	1,56	12,6%	0,065	0,0053
Genort B									
HIA B 5		10,7%	0,056	0,054	0,016	0,77	13,5%	0,070	0,0055
HIA B 7		20,4%	0,115	0,108	0,022	0,60	29,8%	0,162	0,0081
HIA B 8		18,4%	0,092	0,096	0,021	1,03	17,9%	0,093	0,0063
HIA B12		23,3%	0,127	0,124	0,024	1,01	23,2%	0,123	0,0071
HIA B13		7,7%	0,034	0,039	0,014	1,14	6,8%	0,035	0,0039
HIA B14		4,9%	0,024	0,023	0,011	1,51	3,3%	0,017	0,0027
BW - 15		15,5%	0,074	0,080	0,019	1,44	11,3%	0,058	0,0050
BW - 16		6,8%	0,036	0,035	0,013	1,67	4,2%	0,021	0,0030
HIA B17		2,9%	0,015	0,015	0,008	0,38	7,5%	0,038	0,0041
BW - 18		8,7%	0,044	0,038	0,014	1,09	8,0%	0,041	0,0042
BW - 21		1,9%	0,005	0,010	0,007	0,43	4,3%	0,021	0,0031
BW - 22		4,9%	0,024	0,026	0,011	1,46	3,4%	0,017	0,0027
HIA B27		5,9%	0,029	0,030	0,012	0,85	6,9%	0,035	0,0039
BW - 35		21,3%	0,124	0,112	0,023	1,33	16,9%	0,088	0,0061
BW - 40		18,4%	0,103	0,086	0,021	1,56	12,6%	0,065	0,0053

a: entnommen der Haplotyptabelle

b: berechnet nach $g = 1 - \sqrt{1-f}$

TABELLE III

31 N. Patienten mit Milchschorf in der Anamnese und 103 N. Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad.

Antigen	Milchschorf	Ausprägung der N.		
		stark	mittel	schwach
Genort A:		22	58	23 Patienten
HLA A 1	16,1%	31,8%	27,6%	17,4%
HLA A 2	48,4%	45,5%	43,1%	56,5%
HLA A 3	25,8%	31,8%	22,4%	17,4%
HLA A 9	41,9%	36,4%	31,0%	26,1%
HLA A10	6,4%	-	15,5%	13,0%
HLA A11	12,8%	9,1%	12,1%	8,7%
HLA A28	9,7%	-	5,4%	13,0%
AW - 29	-	-	3,5%	-
AW-30/31	-	4,6%	6,9%	4,4%
AW - 32	-	-	5,4%	-
Blank	9,7%	13,6%	1,7%	4,4%
Genort B:				
HLA B 5	3,2%	9,1%	8,6%	17,4%
HLA B 7	16,1%	22,7%	19,0%	21,7%
HLA B 8	12,8%	31,8%	15,5%	13,0%
HLA B12	25,8%	9,1%	31,0%	17,4%
HLA B13	6,4%	9,1%	6,9%	8,7%
HLA B14	6,4%	4,6%	3,5%	8,7%
BW - 15	19,4%	9,1%	15,5%	21,7%
BW - 16	3,2%	-	8,6%	8,7%
HLA B17	3,2%	-	3,5%	4,4%
BW - 18	3,2%	9,1%	8,6%	8,7%
BW - 21	-	-	-	4,4%
BW - 22	3,2%	9,1%	3,5%	4,4%
HLA B27	6,4%	13,6%	3,5%	4,4%
BW - 35	22,6%	13,6%	25,9%	17,4%
BW - 40	29,0%	22,7%	20,7%	8,7%
BW - 37	6,4%	9,1%	5,4%	4,4%
Blank	9,7%	13,6%	5,4%	4,4%

31 Patienten mit der Münchener Kontrollpopulation vergleicht, ergibt sich ein χ^2 von 8,25 ($p = 0,1$). Außerdem fällt noch eine Vermehrung HLA-BB40 (29,0 %) auf. Das $\chi^2 = 5,58$; p n.s.. Wenn man nun die Patienten in Untergruppen mit starker, mittlerer und schwacher Ausprägung der N. (Tabelle III) unterteilt, so findet sich bei starker Ausprägung (22 Patienten) HLA-A9 in 36,4 % ($\chi^2 = 3,04$ n.s.) und HLA-BW40 in 22,7 %.(bei der Kontrolle: HLA-A9 = 19,2 % und HLA-BW40 = 12,6 %). Bei Patienten mit schwach ausgeprägter N. zeigt sich für HLA-A9 nur eine leichte Erhöhung auf 26,1 %. Obgleich diese Werte im Einklang stehen mit der Vermehrung von HLA-A9 auf 31,0 % bei allen 103 Neurodermitikern, so zeigen alle diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Haplotypfrequenzen

Anhand der Phänotypfrequenzen können durch Familienanalyse die Haplotypfrequenzen ermittelt werden. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen:

Vater

Genort A: 1,10
Genort B: 8,W15

Mutter

Genort A: 3,9
Genort B: 7,W35

1. Kind

Genort A: 1,9
Genort B: 8,W35

2. Kind

Genort A: 10,3
Genort B: 7,W15

Als Haplotypen ergeben sich nun:

Vater

HLA 1-8 / 10-W 15

Mutter

HLA 3-7 / 9-W35

1. Kind

HLA 1-8 / 9-W35

2. Kind

HLA 3-7 / 10-W15

Ergeben sich bei jemandem nur drei Antigene, so kann einmal durch diesen Vorgang das vierte Antigen ermittelt werden; das heißt, daß für ein Antigen Homozygotie vorliegt. Zur Veranschaulichung ein Beispiel: Bei einem Phänotyp von A 1,9, B 8 ist das Kind homozygot für B 8, wie aus der gezeigten Familie leicht abgeleitet werden kann:

<u>Vater</u>	<u>Mutter</u>
HLA 1-8 / 2-12	HLA 9-8 / 3-W40
<u>Kind</u>	
Genort A: 1,9 Genort B: 8 $\longrightarrow$ 1-8 / 9-8	

Wo dies nicht möglich ist, muß angenommen werden, daß es sich um ein noch unbekanntes Antigen handelt. Wo also eine solche Auflösung durch eine Familienanalyse nicht möglich ist, müssen durch Wahrscheinlichkeitsberechnung Erwartungswerte für beide Möglichkeiten angegeben werden. Tabelle IV zeigt die Haplotypfrequenzen von N. - Patienten, Tabelle V jene der Kontrollpopulation. Hier fällt eine Vermehrung der Haplotypen HLA 9-W35 von 5/1000 auf 32/1000 ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,0165$) und HLA 2-W40 von 22/1000 auf 49/1000 ($\chi^2 = 4,76$) auf. Nur wenig vermehrt sind die Haplotypen HLA 2-7 von 32/1000 auf 40/1000 und HLA 2-12 von 56/1000 auf 70/1000. Vermindert nun sind die Haplotypen HLA 1-8 von 77/1000 auf 64/1000 und HLA 3-7 von 77/1000 auf 54/1000. Bei all diesen Berechnungen sind in der 2x2 Tabelle die absoluten Zahlen der gezählten Haplotypen verwendet worden. Obwohl die Frequenzerhöhung für HLA A9-BW35 auch nach Korrektur des p-Wertes noch signifikant ist, bedarf dieser Befund einer Bestätigung in einer zweiten unabhängigen Studie.

Die Delta-Werte der N.-Patienten sind in der Tabelle VI, jene der Kontrollpopulation in der Tabelle VII wiedergegeben. Bei der Beurteilung dieser Delta-Werte bei

TABELLE IV

HAPLOTYPFREQUENZEN von 103 Patienten mit N.											Frequenz pro 1000	
HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	AW	AW	AW	Blank	Total
A 1	A 2	A 3	A 9	A10	A11	A28	29	30/31	32			
HLA B 5	0	19	0	10	8	3	3	0	5	5	3	56
HLA B 7	2	40	54	3	0	8	5	0	0	0	3	115
HLA B 8	64	2	5	7	5	4	0	0	5	0	0	92
HLA B12	16	70	3	15	5	5	5	5	0	0	3	127
HLA B13	2	3	3	9	5	0	0	3	5	0	4	34
HLA B14	2	2	2	13	0	0	0	0	0	0	5	24
BW - 15	5	21	10	15	0	6	3	0	3	5	6	74
BW - 16	1	5	1	13	10	0	3	0	0	0	3	36
HLA B17	0	1	6	8	0	0	0	0	0	0	0	15
BW - 18	0	17	1	4	14	1	5	0	0	0	2	44
BW - 21	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5
BW - 22	0	5	0	13	0	0	0	0	0	4	2	24
HLA B27	0	19	5	0	0	0	0	0	0	0	5	29
BW - 35	9	21	25	32	0	12	5	3	0	0	17	124
BW - 40	4	49	10	14	5	0	3	0	10	5	3	103
Blank	36	7	13	8	8	11	0	0	1	0	14	98
Total	141	281	138	169	60	50	32	11	29	19	70	1000

Bestimmt durch Haplotyp-Zählung in Familien

TABELLE V

HAPLOTYPFREQUENZEN der Münchner Kontrollpopulation N = 1142

	HLA A 1	HLA A 2	HLA A 3	HLA A 9	HLA A 10	HLA A 11	HLA A 28	AW 29	AW 30/31	AW 32	Blank	Total
HLA B 5	9	15	8	6	3	8	6	0	0	0	15	70
HLA B 7	7	32	77	17	2	4	1	4	4	2	12	162
HLA B 8	77	12	5	0	0	0	0	0	0	0	0	94
HLA B 12	0	56	7	15	6	2	7	12	1	4	9	119
HLA B 13	0	13	6	5	0	1	3	0	2	4	4	35
HLA B 14	1	6	0	3	0	1	3	1	0	0	2	17
BW - 15	3	26	5	8	2	2	2	2	1	3	4	58
BW - 16	5	1	6	4	3	0	1	0	0	0	1	21
HLA B 17	13	12	3	1	5	1	0	0	1	2	0	38
BW - 18	1	9	3	6	10	3	0	0	2	0	7	41
BW - 21	0	7	5	5	3	0	0	0	0	2	0	22
BW - 22	0	2	3	2	1	3	0	0	0	0	6	17
HLA B 27	4	14	1	4	2	1	0	1	1	3	4	35
BW - 35	3	13	34	5	4	9	2	3	2	0	13	88
BW - 40	5	22	6	9	2	3	2	0	2	5	9	65
Blank	13	43	12	11	17	8	5	1	0	8	0	118
Total	141	283	181	101	60	46	32	24	16	30	86	1000

Bestimmt durch Haplotyp-Zählung in Familien

einigen häufigen Haplotypen fällt auf, daß diese für HLA 1-8 und 3-7 weniger positiv, für HLA 2-12 stärker positiv als bei der Kontrolle sind. Für HLA 9-W35 ist der Delta-Wert gegenüber der Kontrolle erhöht und erreicht einen positiven Wert, was mit der Erhöhung der Haplotypfrequenz in Einklang steht. Das Delta ist auch für HLA 2-W40 erhöht. Da also die Antigene HLA-A9 und HLA-BW35 bei der N. stärker miteinander assoziiert sind als bei der Kontrolle, könnte es sein, daß ein Krankheitsempfänglichkeits-Gen für N. zwischen beiden HLA Loci gelegen ist und bevorzugt mit den Antigenen HLA-A9 und HLA-BW35 gekoppelt vererbt wird.

Tabelle VIII zeigt die Delta Ratio-Werte (siehe HLA-System S.17).

TABELLE VI

DELTA-Werte von 103 Patienten mit N., angegeben als
Zahl pro 1000

	HLA A 1	HLA A 2	HLA A 3	HLA A 9	HLA A 10	HLA A 11	HLA A 28	AW 29	AW 30/31	AW 32	Blank
HLA B 5	-8	3	-8	1	5	0	1	-1	3	4	-1
HLA B 7	-14	8	38	-16	-7	2	1	-1	-3	-2	-5
HLA B 8	51	-24	-8	-9	-1	-1	-3	-1	2	-2	-6
HLA B 12	-2	34	-15	-7	-3	-1	1	5	-4	-2	-6
HLA B 13	-3	-7	-2	3	3	-2	-1	3	4	-1	2
HLA B 14	-1	-5	-1	9	-1	-1	-1	0	-1	-1	3
BW - 15	-5	0	0	3	-4	2	1	-1	1	4	1
BW - 16	-4	-5	-1	7	8	-2	2	0	-1	-1	1
HLA B 17	-2	-3	4	6	-1	-1	-1	0	0	0	-1
BW - 18	-6	-6	-5	-3	11	-1	4	-1	-1	-1	-1
BW - 21	-1	-1	0	4	0	0	0	0	0	0	0
BW - 22	-3	-2	-3	9	-1	-1	-1	0	-1	4	0
HLA B 27	-4	11	1	-5	-2	-2	-1	0	-1	-1	3
BW - 35	-9	-14	8	11	-7	6	1	2	-4	-2	8
BW - 40	-11	20	-4	-3	-1	-5	0	1	7	3	-4
Blank	22	-21	-1	-9	2	6	3	1	-2	-2	7

Delta=Haplotypfrequenz minus Genfr.₁ x Genfr.₂

TABELLE VII

DELTA-Werte der Münchner Kontrollpopulation N = 1142

	HLA A 1	HLA A 2	HLA A 3	HLA A 9	HLA A 10	HLA A 11	HLA A 28	AW 29	AW 30/31	AW 32	Blank
HLA B 5	-1	-5	-5	-1	-1	5	-4	-2	-1	-2	9
HLA B 7	-16	-14	58	1	-8	-3	-4	0	1	-3	-2
HLA B 8	64	-15	-12	-9	-6	-4	-3	-2	-2	-3	-8
HLA B12	-17	22	-15	3	-1	-3	3	9	-1	0	-1
HLA B13	-5	3	0	1	-2	-1	2	-1	1	0	1
HLA B14	-1	1	-3	1	-1	0	2	1	0	-1	1
BW - 15	-5	10	-5	2	-1	-1	0	1	0	1	-1
BW - 16	2	-5	2	2	2	-1	0	-1	0	-1	1
HLA B17	8	1	-4	-3	3	-1	-1	-1	0	1	-3
BW - 18	-5	-3	-4	2	8	1	-1	-1	1	-1	3
BW - 21	-3	1	1	3	2	-1	-1	-1	0	1	-2
BW - 22	-2	-3	0	0	0	2	-1	0	0	-1	5
HLA B27	-1	4	-5	0	0	-1	-1	0	0	2	1
BW - 35	-9	-12	18	-4	-1	5	-1	1	1	-3	5
BW - 40	-4	4	-6	2	-2	0	0	-2	1	3	4
Blank	-4	10	-9	-1	10	3	1	-2	-2	4	-10

Delta = Haplotypfrequenz minus Genfr.₁ x Genfr.₂

TABELLE VIII

DELTA-RATIO-Werte von 103 Patienten mit N.

	HLA A 1	HLA A 2	HLA A 3	HLA A 9	HLA A 10	HLA A 11	HLA A 28	AW 29	AW 30/31	AW 32	Blank
HLA B 5		1,21		1,05	2,38	1,07	1,67		3,08	4,70	0,77
HLA B 7	0,12	1,24	3,40	0,15		1,39	1,36				0,37
HLA B 8	4,92	0,08	0,39	0,45	0,91	0,87			1,87		
HLA B 12	0,89	1,96	0,17	0,70	0,66	0,78	1,23	3,58			0,34
HLA B 13	0,42	0,31	0,64	1,57	2,45			8,02	5,07		1,68
HLA B 14	0,59	0,30	0,61	3,20							2,98
BW - 15	0,48	1,01	0,98	1,20		1,62	1,25		1,40	3,56	1,16
BW - 16	0,20	0,50	0,20	2,14	4,62		2,50				1,19
HLA B 17		0,24	2,90	3,16							
BW - 18		1,37	0,16	0,54	5,30	0,45	3,55				0,65
BW - 21				5,92							
BW - 22		0,75		3,20					8,77	1,19	
HLA B 27		2,33	1,25								2,46
BW - 35	0,51	0,60	1,46	1,52		1,94	1,25	2,20			1,96
BW - 40	0,28	1,69	0,70	0,80	0,81		0,91		3,35	2,55	0,42
Blank	2,61	0,25	0,96	0,48	1,36	2,24			0,35		2,04

$$\text{DELTA-RATIO} = \frac{\text{Haplotypfrequenz}}{\text{Genfr.}_1 \times \text{Genfr.}_2}$$

Familienuntersuchungen

Auch wenn die N. keine sichere Assoziation zu bestimmten Allelen oder Haplotypen zeigt, so ist es dennoch möglich, daß genetische Faktoren, die bei der N. eine wesentliche Rolle spielen, mit dem HLA-System gekoppelt sind. Eine solche Kopplung könnte man dann nur durch den Nachweis einer Segregation von HLA und N. in Familien mit mehreren Patienten finden. Dazu teilen wir die Familien in Untergruppen mit verschiedener Krankheitsausprägung ein:

- a) Einmal zeigen die Patienten nur die ausgeprägte N.
 - b) Zum anderen findet man den Typus neurodermiticus.
 - c) faßt den Typus neurodermiticus und die ausgeprägte N. (a) zusammen.
 - d) Schließlich untersuchen wir die Patienten mit einer atopischen Diathese, d.h. Personen, die in einer Familie an N., Asthma bronchiale und/oder Heuschnupfen leiden.
- a) Hier findet man in 18 von 19 Familien, daß die Patienten mindestens einen Haplotyp gemeinsam haben. Dieses Ergebnis übertrifft die rein rechnerisch zu erwartende Verteilungsquote der Haplotypen. Zur näheren Spezifizierung haben wir die Familien in vier Kategorien eingeteilt, die durch Anzahl der Patienten und ihr Verwandtschaftsverhältnis bestimmt werden. Innerhalb einer Kategorie kann ein Erwartungswert für das gemeinsame Auftreten von mindestens einem Haplotyp angegeben werden: Kategorie 1 zeigt bei 13 Geschwisterpaaren mindestens einen gemeinsamen Haplotyp. Der Erwartungswert für dieses Auftreten errechnet sich wie folgt: Aus dem Erbgut der Eltern AB und CD (ein Buchstabe stellt jeweils einen Haplotyp dar) sind in der F_1 -Generation vier Haplotypkombinationen möglich: AC, AD, BC und BD. Bei zwei Ge-

schwistern sind nun 10 verschiedene Paarungsmöglichkeiten zu erwarten: AC AC; BC BC; AD AD; BD BD // AC AD; BC BD; AC BC; AD BD; AC BD; AD BC. Dies läßt sich auch nach $2n+(n-3)\frac{n}{2}$ errechnen, wobei n die Anzahl der Haplotypkombinationen (hier vier) darstellt. Nun kann aber abgesehen von den Haplotyp-identischen Geschwistern jedes Kind von den letzten sechs Paarungsmöglichkeiten jede Haplotypkombination erhalten; es sind also die letzten sechs Paarungsmöglichkeiten doppelt zu nehmen (für z.B. AC AD und AD AC). Von den nun also 16 Paarungsmöglichkeiten findet sich nur in den letzten beiden (zwei mal zwei = vier) Paarungen kein gemeinsamer Haplotyp. Es sind also in 12 von 16 = 0,75 Paarungsfällen mindestens ein gemeinsamer Haplotyp zu erwarten: Die Wahrscheinlichkeit für diese Verteilung beträgt $0,75^{13} = 0,023$, in dreizehn Familien.

Kategorie 2 zeigt eine Familie, bei der drei erkrankte Geschwister einen Haplotyp gemeinsam tragen. Bei diesen drei Geschwistern sind 20 verschiedene Paarungsmöglichkeiten zu erwarten: AC AC AC; AD AD AD; BC BC BC; BD BD BD; / AC AC AD; AC AD AD; BC BC BD; BC BD BD; AC AC BC; AC AC BD; AD AD BC; AD AD BD; AC BC BC; BC BC AD; BD BD AC; BD BD AD; / AD AC BC; AC AD BD; AD BC BD und AC BC BD. Die Anzahl dieser Paarungsmöglichkeiten läßt sich auch mit $(2n+(n-3)\frac{n}{2})\frac{n}{2}$ berechnen. Da aber nun jedes Kind bei diesen Paarungsmöglichkeiten jede Haplotypkombination besitzen kann, sind die einzelnen Paarungsmöglichkeiten mehrfach zu zählen, abgesehen von den vier Haplotyp-identischen Paarungen (vier mal eins). Die folgenden zwölf Paarungen, beginnend bei AC AC AD, sind 3 fach zu nehmen (z.^p. AC AC AD; AC AD AC; AD AC AC), also zwölf mal drei = 36 Paarungsmöglichkeiten. Die letzten vier Paarungen sind

6 fach zu zählen (z.B. AD AC BC; AD BC AC; AC AD BC; AC BC AD; BC AD AC; BC AC AD), also vier mal sechs = 24 Paarungen. Insgesamt sind also 64 Paarungen möglich. Von diesen 64 Paarungsmöglichkeiten sind in 28 Fällen wenigstens ein gemeinsamer Haplotyp für drei Geschwister zu erwarten. Für die Wahrscheinlichkeit kann man also einen Wert von $\frac{28}{64} = 0,4375$ annehmen.

Kategorie 3: In einer Familie finden wir die Mutter und drei Kinder erkrankt. Alle drei Kinder tragen den gleichen mütterlichen Haplotyp. Aus dem vorigen Absatz läßt sich ein gemeinsamer Haplotyp in 16 von 64 Fällen ableiten, wenn die Haplotypen auf einen Elternteil, das heißt auf AB bzw CD beschränkt sind. Der Erwartungswert beträgt also $\frac{16}{64} = 0,25$.

Kategorie 4 berücksichtigt die Onkel/Neffe bzw Tante/Nichte-Beziehung in drei Familien. Hier findet sich jeweils der mögliche gleiche Haplotyp. Zwischen dem einen Elternteil und dem Onkel besteht, wie in Kategorie 1 gezeigt, in 12 von 16 Fällen (0,75) mindestens eine Haplotypgleichheit. Es geht nun bei den vier Haplotyp-identischen Paarungen AC AC; AD AD; BC BC; BD BD in jedem Fall ein Haplotyp auf den Neffen über: vier von 16 Fällen = 0,25. Von den restlichen acht Möglichkeiten AC AD; BC BD; AC BC und AD BD (alle mal zwei), wo ein Haplotyp identisch ist, vererbt sich im günstigsten Fall immer ein, im schlechtesten kein Haplotyp; im Durchschnitt ist dies in der Hälfte der Fall, also in vier von 16 Fällen = 0,25. Zusammengenommen ergibt sich der Erwartungswert 0,5. Für diese drei Familien gilt nun: $0,5^3 = 0,125$.

Nimmt man die Familien aus allen vier Kategorien zusammen, so ergibt sich eine gemeinsame Wahrscheinlichkeit für wenigstens eine Haplotypidentität von: 0,023 mal 0,4375 mal 0,25 mal 0,125 = 0,00031.

In einem anderen Berechnungsmodus addieren wir jetzt die

Erwartungswerte für das Nichtauftreten eines gemeinsamen Haplotyps und stellen dies dem einen beobachteten Fall gegenüber. Dazu müssen wir die oben gewonnenen Einzelwahrscheinlichkeiten für das gemeinsame Auftreten eines Haplotyps jeweils von 1 abziehen: $1-0,75 = 0,25$; $1-0,4375 = 0,5625$; $1-0,25 = 0,75$; $1-0,5 = 0,5$. Zusammengefaßt ergibt sich eine Erwartung von: $(0,25 \text{ mal } 14) + 0,5625 + 0,75 + (0,5 \text{ mal } 3) = 6,31$. In die Gleichung

$$\chi^2 = \frac{(\text{Beobachtet} - \text{Erwartet})^2}{\text{Erwartet}}$$

setzen wir nun die ermittelten Werte ein und erhalten:

$$\chi^2 = \frac{(1-6,31)^2}{6,31} = 4,47. \text{ Das dazugehörige } p = 0,032.$$

Beide Berechnungsarten zeigen, daß die beobachtete Verteilung der N. und der HLA-Haplotypen nicht durch reinen Zufall entstanden sein können.

b) In dieser Gruppe finden wir 10 Familien, die wenigstens einen Haplotyp gemeinsam haben. Zur Spezifizierung haben wir hier die Familien in fünf Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1: In sechs Familien zeigen zwei Geschwister und ein Elter einen gemeinsamen Haplotyp. Von den oben angeführten 16 Paarungsmöglichkeiten bei zwei Geschwistern ist eine Übereinstimmung auch mit einem Elter (mit z.B. den Haplotypen AB) bei AC AC; AD AD; BC BC; BD BD und je zweimal bei AC AD und BC BD, also in 8 von 16 Fällen zu erwarten: $\frac{8}{16} = 0,5$. Der erwartete Wert für sechs Familien beträgt also $0,5^6 = 0,0156$.

Kategorie 2: Hier zeigen drei Geschwister in einer Familie einen gemeinsamen Haplotyp. In Analogie zu a) Kategorie 2 erwarten wir dies in 0,4375.

Kategorie 3: Hier tragen in einem Falle drei Geschwister und die Mutter einen gemeinsamen Haplotyp. In Analogie zu a) Kategorie 3 würde man dies in 0,25 erwarten.

Kategorie 4: Hier geht einmal ein Haplotyp von der Groß-

mutter auf den Enkel über. Die Großmutter zeigt im Genotyp AB, in der F_1 -Generation sind dann AX, AY, BX oder BY zu erwarten; der Enkel erhält dann in 0,5 A oder B. Der Erwartungswert beträgt also 0,5.

Kategorie 5: Hier tragen einmal zwei Geschwister, ein Elter und ein Onkel den gleichen Haplotyp. Wie wir in a) Kategorie 4 gesehen haben, ist in 0,5 zu erwarten, daß ein Onkel und Neffe einen gemeinsamen Haplotyp besitzen. Daß diesen gleichen Haplotyp noch ein weiterer Neffe trägt, ist in der Hälfte von 0,5 zu erwarten, also in 0,25.

Faßt man nun die zehn Familien von allen fünf Kategorien zusammen, so ergibt sich: $0,5^6$ mal 0,4375 mal 0,25 mal 0,5 mal 0,25 = 0,00021.

Der oben angegebene andere Berechnungsmodus, wo die Erwartungswerte für das Nichtauftreten eines gemeinsamen Haplotyps addiert werden, zeigt: $[(1-0,5) \text{ mal } 6] + (1-0,4375) + (1-0,25) + (1-0,5) + (1-0,25) = 5,5625$.

$$\chi^2 = \frac{(0-5,5625)^2}{5,5625} = 5,5625. \text{ p kleiner als } 0,02.$$

c) Betrachtet man nun die Familien mit voll ausgeprägter N. und dem Typus neurodermiticus zusammen, so kann man dazu ohne Überschneidungen 22 Familien heranziehen. 12 davon entfallen auf die N. und 10 auf den Typus neurodermiticus. Zu ersteren zählen 8 Familien mit zwei Geschwistern, eine mit drei Geschwistern, eine mit drei Geschwistern und einem Elternteil und zwei Familien mit einer Onkel/Neffe-Beziehung. Zusammengekommen sind die Erwartungswerte $0,75^8$ mal 0,4375 mal 0,25 mal $0,5^2$ = 0,0027. Bei den letzteren sind es alle 10 Familien von Gruppe b mit einer Wahrscheinlichkeit von $0,5^6$ mal 0,4375 mal 0,25 mal 0,5 mal 0,25 = 0,00021. Zusammengekommen ergibt sich für diese 22 Familien ein Wert von 0,00000058 ($5,8 \text{ mal } 10^{-7}$). Der andere Berechnungsmodus nun zeigt für die ersten

13 Familien (hier kommt noch die eine Familie hinzu, bei der wir tatsächlich einen verschiedenen Haplotyp bei zwei erkrankten Geschwistern gesehen haben): $(1-0,75)$ mal 9 + $(1-0,4375)$ + $(1-0,25)$ + $(1-0,5)$ mal 2 = 4,5625. Addiert man zum Erwartungswert der letzten 10 Familien (ist identisch mit dem in Gruppe b angegebenen Wert) von 5,5625 diese Summe, so ergibt sich 10,125. Für das χ^2 errechnet sich nun: $\chi^2 = \frac{(1-10,125)^2}{10,125} = 8,22$. $p = 0,004$.

d) Bei Patienten mit atopischer Diathese kommen zu den in Gruppe a angegebenen 18 Familien noch zwei mit einer Respirationsatopie hinzu. In der einen haben wir ein Geschwisterpaar mit dem Erwartungswert 0,75 und in der anderen eine Großmutter/Enkel-Beziehung mit 0,5. Bei allen 20 Familien stellt sich ein Wert von 0,00031 mal 0,75 mal 0,5 = 0,00012. Der andere Berechnungsmodus nun, der wiederum diese eine Familie miteinschließt, wo wir tatsächlich keinen gemeinsamen Haplotyp beobachten konnten, ergibt: $6,31 + \frac{(1-0,75)^2}{7,06} + (1-0,5) = 7,06$. Daraus folgt für χ^2 : $\frac{(1-7,06)^2}{7,06} = 5,20$. $p = 0,025$.

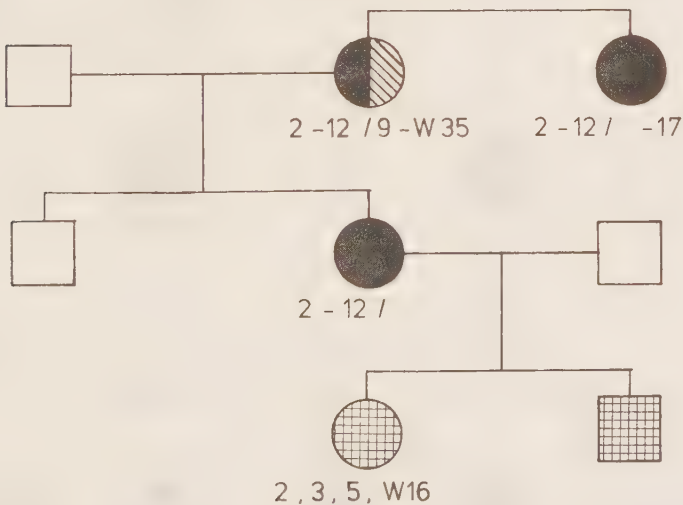
Nimmt man nun die atopische Diathese und den Typus Neurodermiticus zusammen, so zählen wir 23 Familien. Der Erwartungswert errechnet sich aus den 22 Familien von Gruppe c und der letzten Familie aus Gruppe d mit $5,8 \times 10^{-7}$ mal 0,5 = $2,9 \times 10^{-7}$. Der andere Berechnungsmodus ergibt: $10,125 + (1-0,5) = 10,625$. Daraus folgt für χ^2 : $\frac{(1-10,625)^2}{10,625} = 8,72$. p kleiner als 0,0035.

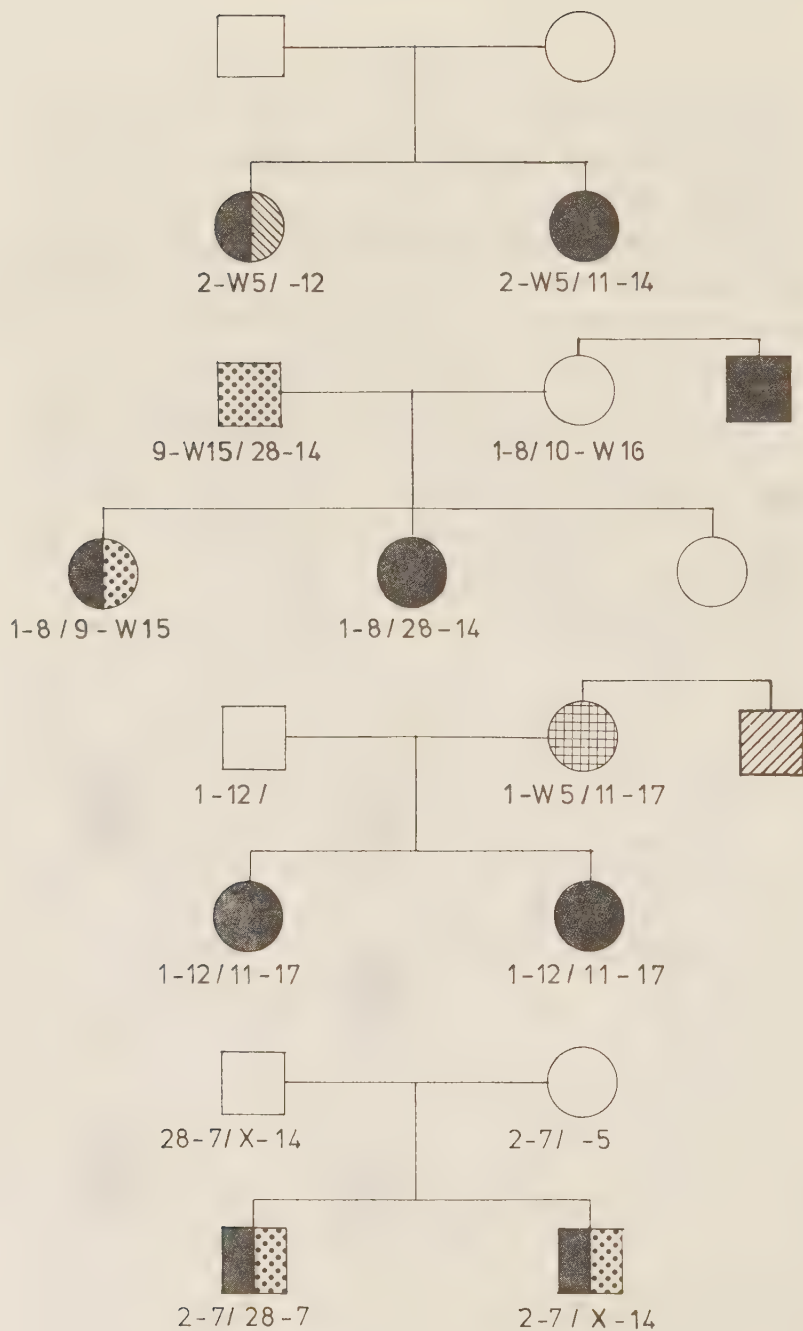
TABELLE IX

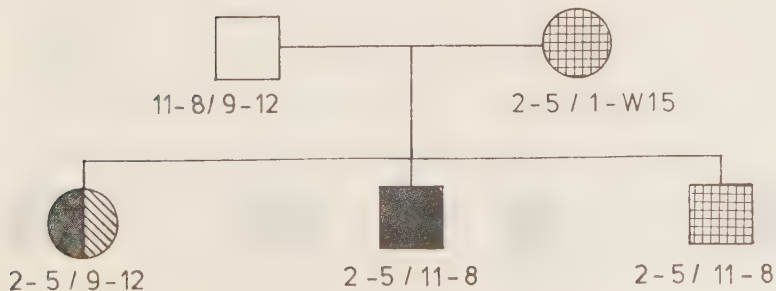
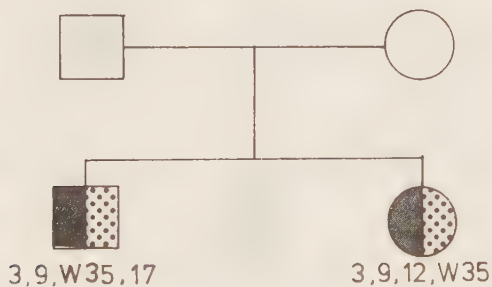
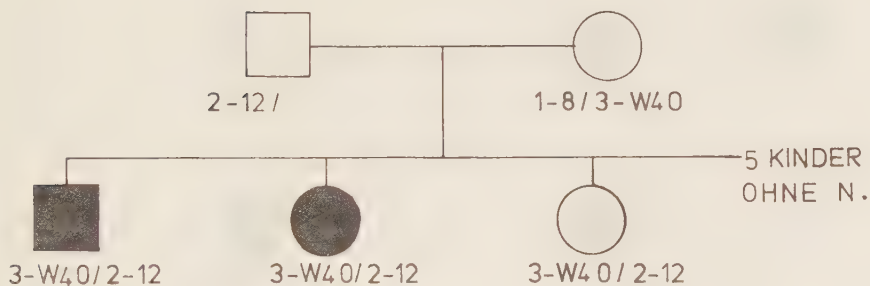
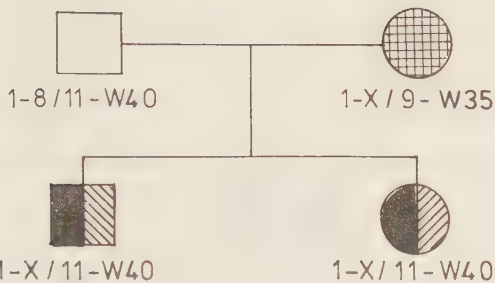
AUFSTELLUNG DER FAMILIEN MIT MEHREREN KRANKEN INNERHALB EINER FAMILIE:

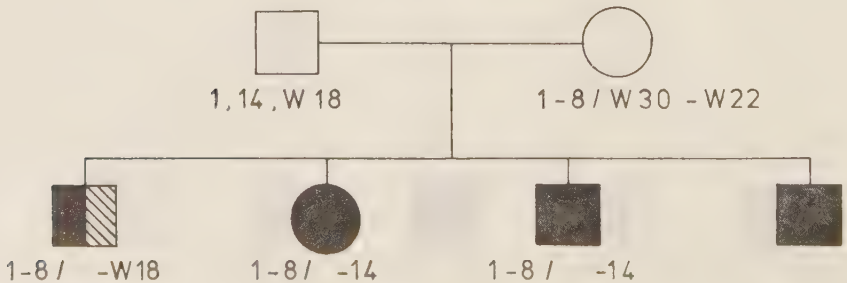
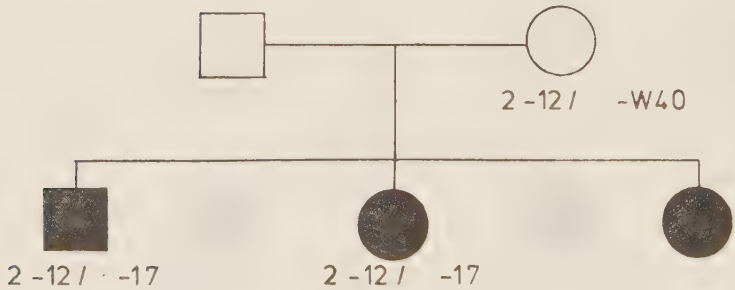
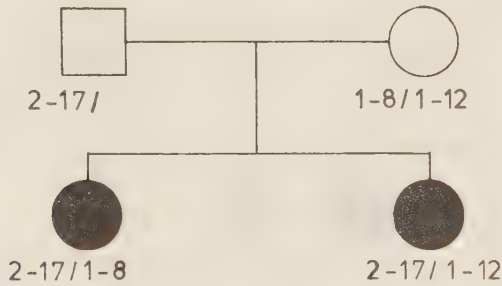
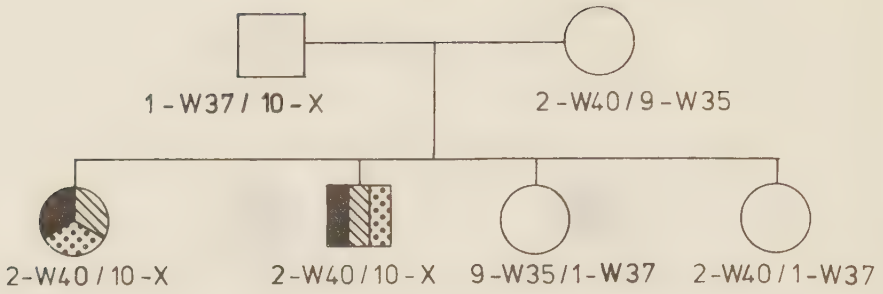
DIE FAMILIENUNTERSUCHUNGEN SCHLIESSEN PERSONEN MIT NEURODERMITIS DIFFUSA, TYPUS NEURODERMITICUS, MILCHSCHORF IN DER ANAMNESE, ASTHMA BRONCHIALE UND HEUSCHNUPFEN EIN. DIE KRANKHEITEN SIND IN DER AB S.35 BESCHRIEBENEN REIHENFOLGE DARGE - STELLT. NACHFOLGEND UNTEN VERWENDETE SYMBOLE :

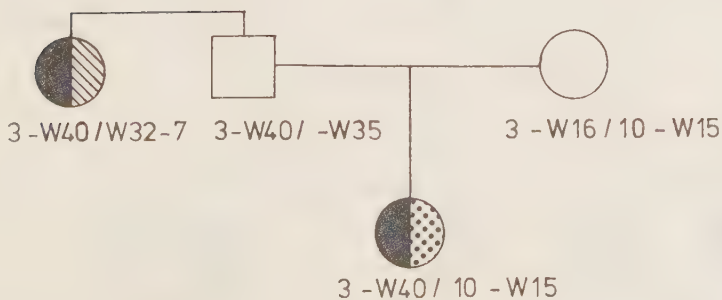
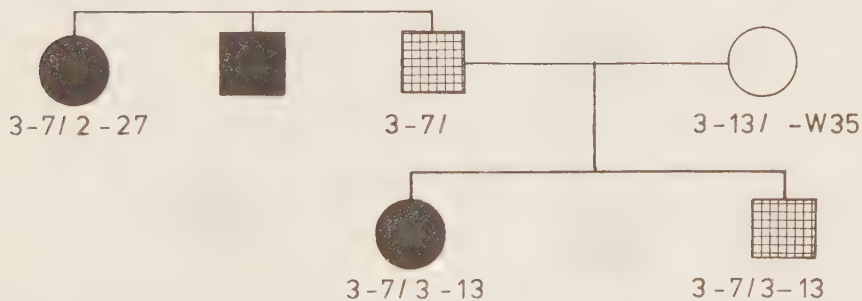
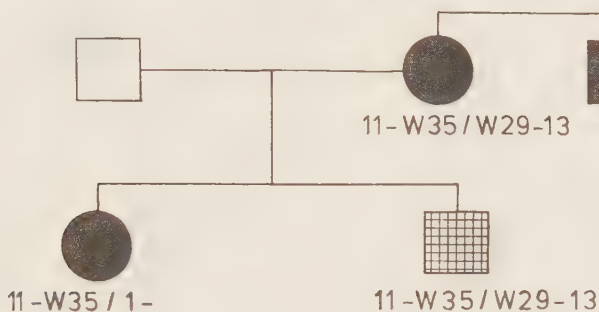
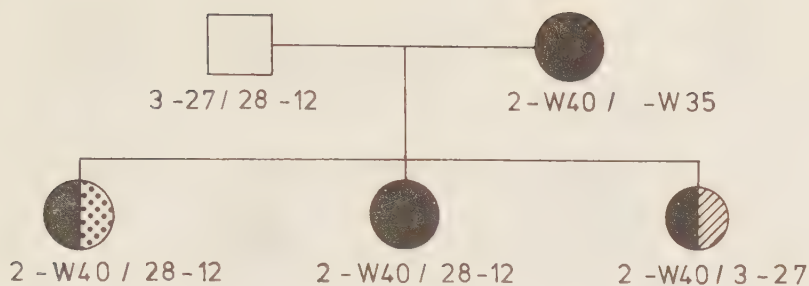
	NEURODERMITIS DIFFUSA	MÄNNLICH
	TYPUS NEURODERMITICUS	WEIBLICH
	ASTHMA BRONCHIALE	M.
	HEUSCHNUPFEN	M.
	MILCHSCHORF	M.

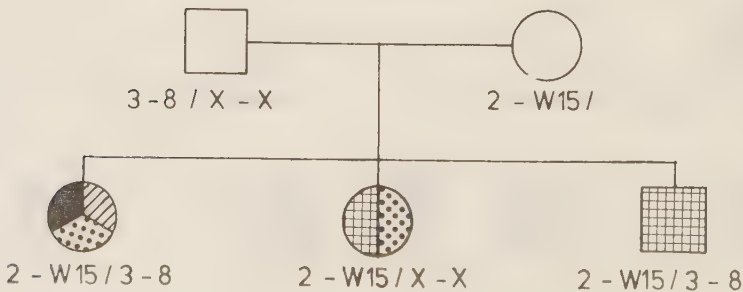
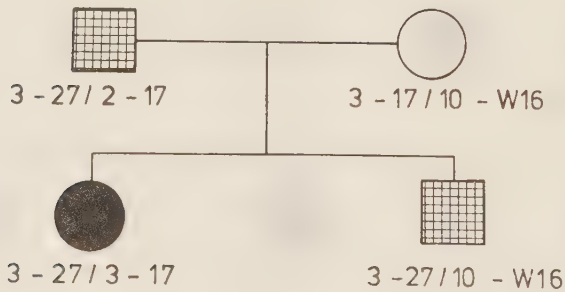
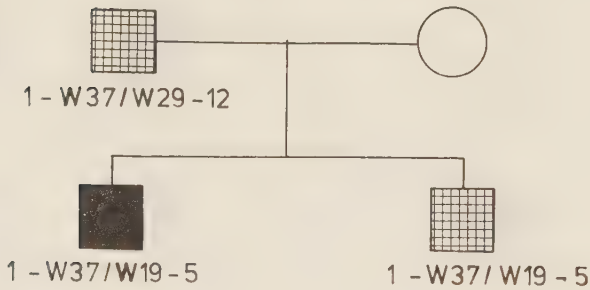
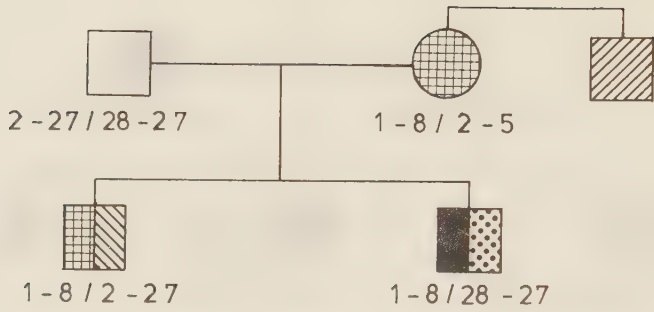


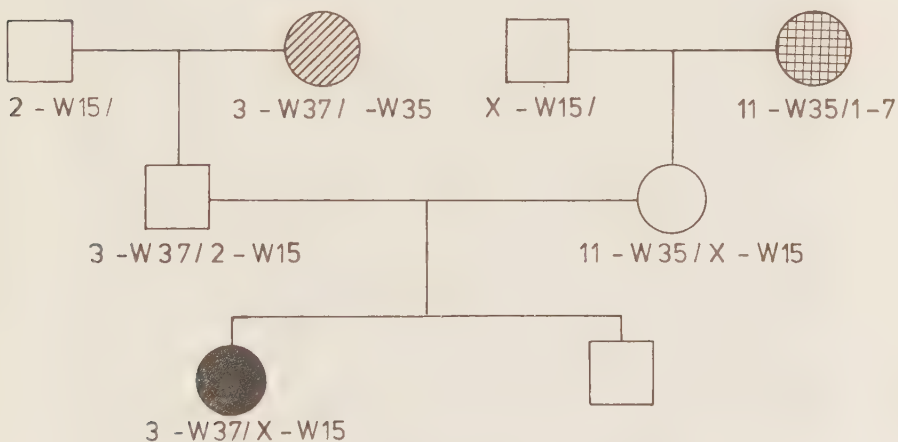
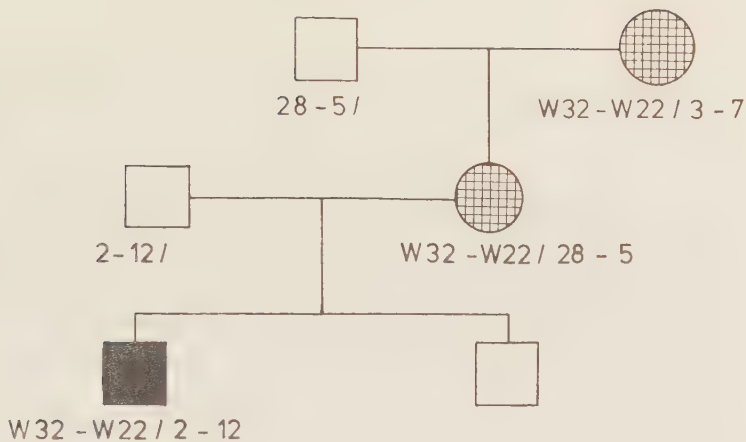




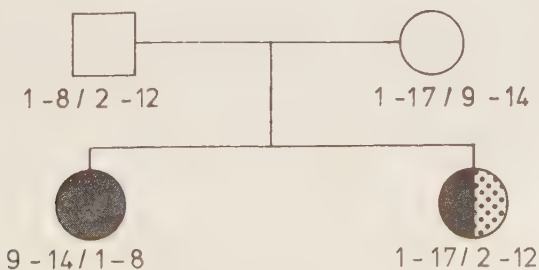








EINZIGE FAMILIE, BEI DER 2 ERKRANKTE GESCHWISTER KEINEN GEMEINSAMEN HAPLOTYP TRAGEN:



Diskussion

Die Ergebnisse hinsichtlich der Allel- und Haplotypfrequenzen bei N. sind bei den verschiedenen Autoren sehr vielgestaltig. Bei unserem Patientengut findet sich eine Vermehrung der Antigene HLA-A9, BW15, BW35, BW40 und eine Verminderung von HLA-A3 und B7; davon war die Abweichung von HLA-A9 am deutlichsten, aber nicht signifikant.

KRAIN et al. (1973) fanden ebenso eine Vermehrung von HLA-A9 von 21 % auf 33 %, darüber hinaus noch eine Vermehrung bei HLA-A3 von 19 % auf 33 %, was im Gegensatz zu unseren Befunden steht. GOUEMAND et al. (1976) registrierten bei 37 Kindern mit N. und teils mit Asthma eine ausgeprägte Vermehrung bei HLA-BW35 von 11,6 % auf 35 % (p kleiner 0,01). In unserem Material ist HLA-BW35 von 16,9 % auf 21,3 % erhöht. Bei 44 Eltern von diesen Kindern fand sich ebenso eine Abweichung von HLA-BW35 (p kleiner 0,005). Die Vermehrung von HLA-A29 und HLA-B12 war nicht signifikant. Die nicht signifikante Verminderung von HLA-A3 korreliert mit unseren Ergebnissen. HASHINO et al. (1976) beobachteten bei japanischen N.-Patienten eine Vermehrung von HLA-B5. TURNER et al. (1976) konnten bei 40 Fällen mit Ekzema infantum oder Heuschnupfen keine signifikante Abweichung eines Antigens feststellen.

Wenn man nun zur N. die Respirationsatopien hinzunimmt, so beobachtet ESCOBAR-GUTIERREZ 1973 bei 100 Atopikern eine signifikante Vermehrung von HLA-B7. OHKIDO et al. (1976) registrierten in einer japanischen Population eine signifikante Vermehrung bei HLA-BW40 von 36 % auf 49 % bei 100 Atopikern ($\chi^2=7,38$; $p=0,01!!$), HLA-BW15 war nicht verändert. Bei N. stellten sie keine

Abweichung fest. MERCIER et al. konnten bei 35 Atopikerfamilien und 14 auf Gramineen allergischen Familien keine Beziehung zu HLA-Allelen und Haplotypen zeigen.

Wenn man unter den atopischen Erscheinungsformen die Respirationsatopien allein betrachtet, so berichten THORSBY et al. (1971), die als erste HLA-Studien über den allergischen und atopischen Formenkreis betrieben, über eine signifikante Vermehrung von HLA-A1, B8 bei kindlichem Asthma. DE WECK et al. (1975) nun konnten bei 36 Patienten mit kindlichem Asthma die Assoziation zum HLA-System nicht bestätigen. Am Rande sei noch vermerkt, daß MARSH et al. (1972) bei 300 Personen mit allergischen Erscheinungen keine Assoziation zum HLA-System zeigen konnten.

Soll man nun die Vielzahl der Befunde von den einzelnen Autoren zusammenfassen, so ist dies durch die Angabe von so vielen verschiedenen Antigenen und durch sich zum Teil widersprechenden Ergebnissen nicht möglich. Daraus glauben wir schließen zu können, insbesondere in Anbetracht der eigenen Ergebnisse, daß die Vererbung der N. an kein bestimmtes HLA-Antigen gebunden ist mit Ausnahme der möglichen Vermehrung von HLA-A9, die vielleicht bei einem größeren Patientengut eine statistische Signifikanz erreichen kann. Die Multiplizität der Ergebnisse läßt sich auch nicht durch Unzulänglichkeiten der verwendeten Methode erklären, da sie sich in nur leicht abgewandelter Form in den letzten 12 Jahren im Routinebetrieb des tissue typing bewährt hat.

Was nun die Häufigkeit der einzelnen Haplotypen anbelangt, so können wir über eine signifikante Vermehrung von HLA A9-BW35 berichten. ($\chi^2 = 15,7$; $p_c = 0,0165$). Nicht signifikant vermehrt ist HLA A2-BW40 ($\chi^2 = 4,76$). Für die Delta-Werte fällt eine Abweichung d.h. ein stärker positiverer Wert für HLA A9-BW35 und A2-BW40 gegen-

über der Kontrolle auf. Aus diesem Befund, der Haplotyp-erhöhung von HLA A9- BW35 und der leichten Vermehrung bei HLA-A9 könnte man spekulieren, daß das Krankheitsempfänglichkeits-Gen für N. zwischen den beiden HLA-Loci (A,B) gelegen ist und bevorzugt mit den Antigenen A9 und BW35 gekoppelt vererbt wird. Die signifikante Vermehrung von A9-BW35 bedarf noch der Bestätigung durch eine unabhängige Studie . Auch das häufige Auftreten von HLA-A9 bei den N.-Patienten mit Milchschorf in 41,9 % (bei der Kontrolle 19,2 % : $\chi^2 = 8,25$; $p_c = 0,1$) und bei stark ausgeprägter N. in 36,4 % ($\chi^2 = 3,2$) weisen auf eine mögliche Assoziation mit diesem Antigen hin.

TURNER et al. (1976) fanden eine signifikante Vermehrung von HLA A1-B8 bei Patienten mit Ekzema infantum; bei Hinzutreten von Asthma und/oder Heuschnupfen war dieser Haplotyp bei 28 Personen besonders häufig, bei Heuschnupfen war er vermindert. TURNER folgert daraus, daß HLA A1-B8 mit verschiedenen Manifestationen von Reagin bildenden Krankheiten assoziiert ist. Eine Vermehrung von HLA A1-B8 und A2-BW40 fanden THORSBY et al. (1971) bei Patienten mit kindlichem Asthma. THORSBY leitet daraus eine mögliche Assoziation von HLA A1-B8 mit einer besonderen Immunantwort beim Asthma ab. KRAIN et al. (1973) beobachteten keine Abweichung von HLA A1-B8 bei 45 Patienten mit N..

Auch wenn keine Assoziation zu einem einzelnen Allel bei unseren Patienten zu ersehen ist, so kann dennoch die Disposition zur N. mit dem HLA-System gekoppelt sein. Dies kann man nur zeigen, wenn man mehrere Patienten in einer Familie untersucht. In 19 Familien mit ausgeprägter N. und in 23 Familien, wenn man die N. und den Typus neurodermiticus zusammennimmt, zeigt sich, daß die erkrankten Patienten mindestens einen Haplotyp gemeinsam haben. In der Gruppe von 19 N.-Familien beträgt

die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Zustandekommen der beobachteten Haplotypverteilung (die Patienten haben mit einer Ausnahme jeweils mindestens einen Haplotyp gemeinsam) $3,1 \times 10^{-4}$. In der Gruppe des Typus neurodermiticus beträgt dieser Wert $5,8 \times 10^{-7}$. Darum glauben wir, daß diese gemeinsame Segregation nicht durch reinen Zufall eingetreten ist. Auch bei der gesonderten Betrachtung der 20 Familien mit atopischer Diathese glauben wir, daß das Auftreten eines gemeinsamen Haplotyps in diesen Familien mit einem Erwartungswert von $1,2 \times 10^{-4}$ nicht rein zufällig bedingt sein kann. In einer einzigen Ausnahme fanden sich zwei verschiedene Haplotypen bei zwei erkrankten Geschwistern. Dafür gibt es drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Es besteht Homozygotie für das Empfänglichkeits-Gen eines oder beider Eltern oder
2. beide Eltern sind heterozygot für das dominante N.-Empfänglichkeits-Gen oder
3. es trat eine Rekombination zwischen HLA und dem N.-Empfänglichkeits-Gen ein.

Wir glauben deshalb auf Grund dieser Familiendaten, daß die N. in irgendeiner Weise mit dem HLA-System gekoppelt ist.

Bei Heuschnupfen, der ebenso wie die N. zum atopischen Formenkreis gehört und in 11 % konkomitierend mit ihr vorkommt, konnten LEVINE et al. (1972) analoge Befunde erheben. Bei sieben Familien mit Ragweed hayfever und starker Hautreaktion auf das Antigen E (dem reinen Protein aus dem Ragweed-pollen-Extrakt) hatten die befallenen Patienten in einer Familie immer den gleichen Haplotyp. 20 von 26 Familienmitglieder (77%), die den Heuschnupfen-assoziierten Haplotyp tragen, zeigten obige Befunde. Dies läßt auf weitere Auslösfaktoren aus der Genetik und Umwelt schließen. Die Patienten reagieren auf Antigen E-Exposition durch Bildung spezifischer Antikörper der Klassen IgE und IgG. Nach LEVINE scheint

dies die erste Dokumentation eines Immunantwort-Gens (Ir) beim Menschen zu sein; er nennt es "Ir-antigen E" Gen.

BLUMENTHAL et al. (1974) beobachteten bei der gleichen Erkrankung in einer Großfamilie mit 65 Mitgliedern und 13 Patienten eine signifikante Assoziation zum Haplotyp HLA A2-B12 und sehen darin die Existenz eines Immunantwort-Gens Ir E bestätigt. Er sieht in einem Fall eine Haplotyp-Rekombination und in sieben Fällen sichere oder mögliche HLA-Ir E Rekombinanten. Er folgert daraus, daß das Ir E gekoppelt mit HLA-B12 vom zweiten Locus vererbt wird, außerhalb des zweiten Locus liegt und zwischen 7 und 22 Crossing over Einheiten davon entfernt liegt.

GEERTS et al. (1975) sehen in einer 17 köpfigen Familie bei 6 Patienten mit Asthma bronchiale und/oder Heuschnupfen eine sichere Assoziation zum Haplotyp HLA A11-B27 . Daraus folgert er eine Kopplung der HLA Loci mit einem Locus für die atopische Konstitution. Er sieht jedoch keinen Einfluß eines bestimmten HLA-Antigens auf die Atopie.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: Durch die Unterteilung der Familien in Gruppen mit verschiedener Krankheitsausprägung- und symptome der Atopie können die einzelnen Krankheitsdispositionen gesondert betrachtet werden. Einmal könnte die Disposition zur Ausprägung eines Ekzems (also der eigentlichen N.) oder auch nur des Status neurodermiticus mit dem HLA-System gekoppelt vererbt werden. Diesbezüglich liegen noch keine ähnlichen Familienuntersuchungen von anderen Autoren vor. Andererseits könnte die allgemeine atopische Diathese (für N., Asthma bronchiäle und Heuschnupfen) mit HLA gekoppelt sein. Aus der Literatur ist ersichtlich, daß LEVINE et al. (1972), BLUMENTHAL et al. (1974) und GEERTS et al. (1975) aus dem atopischen Formenkreis für die Respirationsatopien (Heuschnupfen oder Asthma bron-

chiale) in den wenigen von ihnen untersuchten Familien (7,1,1) eine Assoziation zu HLA, jedoch nicht zu einem bestimmten Allel oder Haplotyp gefunden haben. Die Hautmanifestation in Form der N. hat bisher noch niemand in diese Untersuchungen miteinbezogen. Es würden aber jeweils noch andere genetische oder Umwelt-Faktoren die Ausprägung der einzelnen atopischen Manifestationen mitbestimmen.

Es werden verschiedene Vorstellungen zum Mechanismus der Beteiligung von HLA diskutiert:

a) Im einfachsten Fall stellt das Antigen selbst ein Strukturmerkmal der Zelle für die Auslösung der N. oder eine betreffende Bindungsstelle für auslösende Noxen aus der Umwelt dar.

b) Das Modell des "molecular mimikry" geht von der Vorstellung aus, daß schädigende Mikroorganismen wie Bakterien oder Viren eine ähnliche oder gleiche Oberflächenstruktur in einem begrenzten Bereich besitzen wie die HLA-Antigene. Das führt dazu, daß der menschliche Organismus diese Agentien nicht als fremd erkennt und damit keine immunologische Abwehr gegen diese bildet.

c) Bei der dritten Vorstellung, die bei der Maus in dem H 2 Komplex (siehe HLA und Erkrankungen) wahrscheinlich gemacht wurde, werden mit HLA gekoppelte Gene angenommen, die für die Krankheitsempfänglichkeit oder für die Immunantwort (Ir) verantwortlich sind. Als erster Hinweis dafür beim Menschen sind die oben beschriebenen Ir-Gene auf das Antigen E bei Ragweed-hayfever (LEVINE, BLUMENTHAL) anzusehen. Der Zukunft bleibt es vorbehalten, ein immunologisches oder serologisches Korrelat für dieses Empfänglichkeits-Gen darzustellen und Familien mit Rekombinationen zu finden, um dieses Empfänglichkeits-Gen genauer zu lokalisieren, wahrscheinlich irgendwo

zwischen HLA-A und PGM₃.

Wie in den theoretischen Grundlagen über N. ausgeführt, findet sich eine Verminderung der T-Zell-Population als Bekräftigung für einen zellvermittelten Immundefekt, was wohl die Abwehr von viralen und mykotischen Infektionen erschwert. Ebenso ist die Regulation zwischen B und T-Zellen gestört. Außerdem findet man mit der Schwere der Hauterscheinungen ansteigende IgE-Titer. SCHÖPF nimmt nun auf Grund der überschießenden IgE-Produktion bei N. eine Störung der Suppressorfunktion von T-Lymphozyten für die IgE-Produktion an. Dies kann man in Beziehung bringen zu den hohen IgE-Titern bei Ragweed-hayfever, die als defekte Immunantwort (Ir) auf das Antigen E aufgefaßt werden. Diese Abweichungen von den normalen immunologischen Funktionen lassen sich auch als Hinweis dafür werten, daß die Immunantwort (Ir) bei der N. gestört ist und daß dies sehr wohl auf ein mit HLA gekoppeltes defektes Immunantwortgen zurückzuführen sein kann.

Zusammenfassung

Es wurden 103 Familien mit 137 N.-Patienten, die nach klinischen dermatologischen Kriterien diagnostiziert wurden, typisiert. Dabei findet sich eine nicht signifikante Vermehrung der HLA-Antigene HLA-A9, BW15, BW35 und BW40, von denen jene bei HLA-A9 ($\chi^2=7,58$; $p_c=0,15$) am deutlichsten war. Auch zeigt sich eine Verringerung bei den Phänotypfrequenzen von HLA-A3 ($\chi^2=3,22$; n.s.), HLA-B7 ($\chi^2=3,98$; n.s.) und HLA-B17 ($\chi^2=3,78$; n.s.). Bei 31 N.-Patienten mit Milchschorf in der Anamnese fällt eine Vermehrung von HLA-A9 auf 41,9% auf (Kontrolle: 19,0%, $\chi^2=8,25$; $p_c=0,1$) und HLA-BW40 ($\chi^2=5,58$; n.s.). Bei Unterteilung der N.-Patienten in schwache, mittlere und starke Ausprägung der N. ergibt sich bei der Gruppe mit starker Ausprägung der N. ebenfalls eine Frequenzerhöhung für HLA-A9 ($\chi^2=3,04$) und HLA-BW40. Es zeigen jedoch alle diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz. Die Frequenzerhöhung von HLA-A9 und HLA-BW40 kann vielleicht bei einem größeren Patientengut statistische Signifikanz erreichen.

Bei der Betrachtung der Haplotypfrequenzen fällt eine auch nach der Korrektur durch die Anzahl der möglichen Haplotypen (165) signifikante Vermehrung bei HLA-A9 — BW35 auf ($\chi^2=15,7$; $p_c=0,0165$). Die Frequenzerhöhung von HLA-A2 — BW40 ist nicht signifikant ($\chi^2=4,76$). Diese Beobachtung bedarf jedoch noch der Bestätigung in einer zweiten unabhängigen Studie. Auch die Delta-Werte von HLA-A9 — BW35 sind erhöht. Da also die Antigene HLA-A9 und HLA-BW35 bei N. stärker miteinander assoziiert sind als bei der Kontrollpopulation, könnte es sein, daß ein Krankheitsempfänglichkeits-Gen für N. zwischen beiden HLA-Loci gelegen ist und bevorzugt mit

den Antigenen HLA-A9 und HLA-BW35 gekoppelt vererbt wird.

Bei der Betrachtung der 19 Familien mit mehreren N.-Patienten zeigt sich, daß mit einer Ausnahme alle N.-Patienten innerhalb einer Familie mindestens einen Haplotyp gemeinsam haben. Die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Auftreten dieser Verteilung (= Irrtumswahrscheinlichkeit bei Annahme einer gemeinsamen Segregation von HLA und N.) läßt sich für alle Familien mit 0,00031 bzw 0,032 angeben, je nachdem, ob man die Erwartungswerte multipliziert oder addiert. Der Wahrscheinlichkeitswert bei Typus neurodermiticus (10 Familien) beträgt 0,00021 bzw weniger als 0,02. Für N. und Typus neurodermiticus zusammen (22 Familien) ergibt sich $5,8 \times 10^{-7}$ bzw 0,004. Bei der gesonderten Betrachtung der 20 Familien mit atopischer Diathese läßt sich ein Erwartungswert von 0,00012 bzw 0,025 angeben. Daraus schließen wir, daß die Disposition für die N. mit dem HLA-System gekoppelt vererbt wird.

Einmal könnte die Disposition zur Ausprägung eines Ekzems (also der eigentlichen N.) oder auch des Typus neurodermiticus mit dem HLA-System gekoppelt sein. Andererseits könnte die allgemeine atopische Diathese (für N., Asthma bronchiale und Heuschnupfen) mit HLA gekoppelt sein. Es würden aber jeweils noch andere genetische oder Umwelt-Faktoren die Ausprägung der N. oder der einzelnen atopischen Manifestationen mitbestimmen.

Es werden verschiedene Vorstellungen zum Mechanismus der Beteiligung von HLA diskutiert:

- a) Im einfachsten Fall stellt das Antigen selbst ein Strukturmerkmal der Zelle für die Auslösung der N. oder eine betreffende Bindungsstelle für auslösende Noxen aus der Umgebung dar.
- b) Ein zweiter Mechanismus stellt das Modell des "molecular mimicry" dar, wobei zufällige Ähnlichkeit von pa-

thogenen und HLA-Antigenen eine Immunantwort erschwert oder unmöglich macht.

c) Bei der dritten Vorstellung werden mit HLA gekoppelte Gene angenommen, die für die Krankheitsempfänglichkeit oder die Immunantwort (Ir) verantwortlich sind. Als erster Hinweis dafür beim Menschen sind die Ir-Gene auf das Antigen E bei Ragweed-hayfever (LEVINE, BLUMENTHAL) anzusehen, nachdem bei der Maus die Ir-Gene in dem H 2 Komplex wahrscheinlich gemacht wurden.

Die hier vorgelegten Daten und besonders die Ergebnisse der Analyse von Familien mit Doppelfällen stellen eine eindeutige Bestätigung für die letztere Hypothese dar.

Literaturverzeichnis

ALBERT E.D.: Die genetischen Systeme der menschlichen Histokompatibilität: Das HLA-System. Blut (1973) Bd. XXVII /2, 73-80.

ALBERT E.D.: Die klinische Bedeutung der Gewebsantigene (HLA) des Menschen. Münch. Med. Wo.-schr. (1976) 118, Nr. 19, 619-624.

ALBERT E.D.: Serologically defined (SD) human histocompatibility antigens. GOOD R.A. and BACH F.H.: Clinical Immunobiology Vol III (1975) in press.

ALBERT E.D.: Relationship between histocompatibility-antigens and disease. Z. f. Immunitätsforsch. (1975) 148, 382-384.

ALBERT E.D.: Die Histokompatibilitätssysteme des Menschen und ihre Bedeutung für die immunologische Spenderauswahl. Kongress d. dt. Gesellschaft f. Bluttransfusion u. Immunhämatologie, Berlin: Forschungsergebn. d. Transfusionsmedizin u. Imm.hämat. (1974) pp 811-818.

BENACERRAF B. and MCDEVITT H.O.: Histocompatibility-linked immune response genes. Science (1972) 175, 273-279.

BESSOT J.C., MAYER S., TONGIO M.M., PAULI G.: IgE, contrôle génétique et système HLA, résultats préliminaires. Lyon Méd. Médical (1974) Tome X, 17, 1371-1378.

BLUMENTHAL M.N., AMOS D.B., NORRIS H., MENDELL N.R. and YUNIS E.J.: Genetic mapping of Ir locus in man. Linkage to second locus of HLA. Science (1974) 184, 1301-1303.

BODE H.G. und KORTING G.W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. (1962) 114-123.

BRAUN-FALCO O. u. KEINING E.: Dermatologie und Venerologie. (1969) 326-331.

DASGUPTA A. and MISIRI N.: Population and family-studies to demonstrate Ir-Genes: HLA haplotype in atopic allergy.

Abstract from first intern. symposium on HLA and disease in Paris 23.-25. June 1976 p. 183.

McDEVITT H.O. and BODMER W.F.: HLA, Immune-response-genes and disease. Lancet (1974/I) 1269-1275.

McDEVITT H.O. and BENACERRAF B.: Genetic controll of specific immune-responses: Advances in Immunology (1969) Vol.11, 31-74.

ESCOBAR-GUTIERREZ A., GORODEZKY C. and SALAZAR-MALLEN M.: Distribution of some of the HLA-system lymphocyte antigens in Mexicans. II studies in atopics and in lepers. Vox sang. (1973) 25, 151-155.

FITZPATRICK T.B., ARNDT U.A., CLARK W.H., EISEN A.Z., VAN SCOTT E.J. and VAUGHAN S.H.: Dermatology in General Medicin. (1971) pp. 680-697.

FLECH F. und FLECH M.: Lehrbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. (1972) 88-90.

GEERTS S.J., POTTGENS H., LIMBURG M. and VAN ROOD J.J.: Predisposition for atopy or allergy linked to HLA. Lancet (1975/I) 461.

GÖRTTLER E. und SCHNYDER U.W.: Zur Erbprognose der Neurodermitis atopica. Der Hautarzt (1975) 26, 18-20.

GOUEMAND J., DEFFRENNE CH. and DESMONS F.: HLA antigens and atopic dermatitis. Abstract from first intern. symposium on HLA and disease in Paris 23.-25.6.1976 p. 179.

HARNACK K. und LENZ K.: Familienprognose beim endogenen Ekzem. Dermatolog. Monatsschrift (1970) 156, 530-535.

HOSHINO K., INOUE H., UNOKUCHI T., ITO M., TAMAOKI N. and TSUJI K.: HLA and diseases in Japanese. Abstract from first intern. symposium on HLA and disease in Paris 23.-25. June 1976

JERSILD C., FOG T., HANSEN G.S., THOMSEN M., SVEJGAARD A. and DUPONT B.: Histocompatibility determinants in multiple sklerosis, with special reference to clinical course. Lancet (1973/II) 1221-1225.

- KATZ D.H. and BENACERRAF B.: The function and interrelationships of T-cell receptors, Ir-genes and other histocompatibility gene products. *Transpl. Rev.* (1975) Vol.22 175-195.
- KORTING G.W., DENK R.: Dermatologische Differentialdiagnose . (1974) 328-330.
- KRAIN L.S. and TERASAKI P.I.: HLA types in atopic dermatitis. *Lancet* (1973/I) 1059-1060.
- LEVINE B.B., STEMBER R.H., FOTINO M.: Ragweed hayfever: Genetic control and linkage to HLA haplotypes. *Science* (1972) 178, 1201-1203.
- LÖW B., MESSETER S., MANSSOM S. and LINDHOLM T.: Crossing-over between the SD-2(FOUR) and SD-3(AJ) loci of the human major histocompatibility chromosomal region. *Tissue Ant.* 4 (1974) 405.
- MARSH D.G., HSU S.H. and BIAS W.B.: Tests of association between HLA histocompatibility antigens and immediate hypersensitivity reactions to highly purified allergens in man. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1972) 49,2, 124-125.
- MERCIER.P., ANFOSSO-CARPA F., AUTRAN P., BOUTIN C., AUBERT J. et CHARPIN J.: Génétique, système HLA et atopie. *Lyon Med. Médical* (1974) Tome X, 17, 1371-1378.
- MOSHELLA S.L., PILLSBURY D.M., HURLEY H.J.: *Dermatology. Vol.I* (1975) 258-278.
- ÖHMEN S., GUNNAR O. JOHANSSON S.: Allergen specific IgE in atopic dermatitis. *Acta dermatovenerol.* (1974) 54, 283-290.
- OHKIDO M., OZAWA A., MATSUO I., NIIZUMA K., NAKANO M., TSUJI K., NOSE Y., ITO M., KATO S., YAMAMOTO K.: HLA-antigens and susceptibility to atopic dermatitis. Abstract from first intern. symposium on HLA and disease in Paris 23.-25. June 1976 p.183.
- PRETORIUS A.M.G., SCHOLZ S., KUNTZ B. and ALBERT E.D.: Investigations of the red cell glyoxalase (GLO) in

rekombinant families. European J. of Immunology (1976) in press.

RAJKA G.: Atopic dermatitis. London (1975).

RITTNER CH., GROSSE-WILDE H., RITTNER B., NETZEL B., SCHOLZ S., LORENZ H. and ALBERT E.D.: Linkage group HLA-MLC-Bf (Properdin Factor B). Humangenetik (1975) 27, 173-183.

ROOD VAN J.J., HOOFF VAN J.P., KENNING J.J.: Disease predisposition, immune responsiveness and the fine structure of the HLA supergene. Transpl. Rev. (1975) 22, 75-104.

ROOK A., WILKINSON D.S., EBLING T.J.G.: Textbook of dermatology. (1972) 295-304.

SCHNYDER U.W.: Allergie und Genetik aus klinischer Sicht. Allergie und Immunitätsforschung (1970) 27-34.

SCHNYDER U.W.: Zur Humangenetik der Neurodermitis atopica. Arch. Dermatol. Forschung (1972) 244, 347-350.

SCHOEFFINIUS H.H., BRAUN-FALCO O., SCHOLZ S., STEINBAUER-ROSENTHAL I., WANK R., ALBERT E.D.: Histokompatibilitätsantigene (HLA) bei Psoriasis. Dt. Med. Wochenschrift (1974) 99, 440-444.

SCHÖNFELD W., SCHNEIDER W.: Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten (1969) 64-65.

SCHÖPF E., BOEHRINGER D.: Zellvermittelte Immunität bei Neurodermitis atopica. Hautarzt (1974) 25, 420-426.

SCHOLZ S., ZIEGLER E., BRAUN-FALCO O., WÜSTNER H., KUNTZ B., ALBERT E.D.: Family studies in patients with atopic dermatitis. Abstract from first intern. symposium in Paris 23.-25. June 1976 p. 179.

SCHOLZ S., ZIEGLER E., SCHOEFFINIUS H.H., BRAUN-FALCO O., KUNTZ B., SCHIESSL B., WETZMÜLLER H., ANDREAS A., ALBERT E.D.: HLA family studies in patients with atopic dermatitis. Z. f. Immunitätsforsch., Immunbiology (1976) in press.

SCHOLZ S., ZIEGLER E., SCHOEFFINIUS H.H., BRAUN-FALCO O.,

- ALBERT E.D.: HLA antigens in endogenous ekzema (neurodermitis). Z. f. Immunitätsforsch. (1975) 150, 238-239.
- SCHÖPF E.: Störung zellvermittelter Immunreaktionen bei Neurodermitis diffusa. Dermatologica (1974) 149, 210-219.
- SVEJGAARD A., JERSILD C., STAUB NIELSEN L., BODMER W.F.: HLA antigens and disease: statistical and genetical considerations. Tissue Ant. (1974) 4, 95-105.
- THORSBY E., ENGESET A., LIE SO: HLA-antigens and susceptibility to diseases. Tissue Ant. (1971) 1, 147-152.
- THORSBY E., LIE SO: Relationship between the HLA-system and susceptibility to disease. Transplant. proc. (1971) 3,3 1305-1307.
- TURNER N.W., BROSTOFF J., WELLS R.S., SOOTHILL S.F.: HLA in eczema and hayfever. Abstract from first intern. symposium on HLA and disease in Paris 23.-25. June 1976 p. 190.
- VOGEL F.: Genetische Faktoren bei Allergien, insbesondere bei dem atopischen Formenkreis. Allergie und Immunitätsforschung Bd.3 (1970) 15-25.
- VOGEL F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. (1961) 170-171.
- WECK DE A.: HLA and atopy; Septieme cours international de transplantation et immunologie clinique Lyon 12.-14. Mai 1975.
- WITTWER B., BREUCKER G., ROCKAHR G., GRUBER J., KLEINE G.: Neue Befunde zur Genetik des endogenen Ekzems. Dermatol. Monatsschrift (1970) 156, 536-547.
- WODNIANSKY P.: Haut- u. Geschlechtskrankheiten. (1973) 333-338.
- WOOLF B.: On estimating the relation between bloodgroup and disease. Ann. hum. Genet. 19 (19) 251-253.
- WÜTHRICH B.: Allergen-spezifische IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) bei Neurodermitis diffusa. Der Hautarzt (1974) 25, 603-605.

WÜTHRICH B., STORCK H., GROB P., SCHWARZ-SPECK M.:
Zur Immunpathologie der Neurodermitis. Arch. Dermatol.
Forschung (1972) 244, 327-332.

L e b e n s l a u f

Ich, Z i e g l e r Elmar, geboren am 12. April 1951, besuchte nach vier Jahren Volksschule das Humanistische Gymnasium St. Stephan in Augsburg (1961-1970). Abitur Juni 1970. Anschließend erfolgte das Studium der Humanmedizin, das ich im 12. Semester mit dem Staatsexamen an der Universität München am 14. Juni 1976 beendete. Zur Zeit leiste ich das vorgeschriebene Jahr als Medizinalassistent.

